

Über die Ergebnisse der  
ACTH - Cortison - Therapie  
der Leberparenchymerkrankungen

Friedrich Jakob



Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. Dr. G. Bodechtel

Über die Ergebnisse der  
ACTH - Cortison - Therapie  
der Leberparenchymerkrankungen .

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der  
Ludwig - Maximilians - Universität zu München



vorgelegt von

Friedrich Jakob

aus

Mühlendorf

1957

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Referent: Professor Dr. Dr. G. Bodechtel

Dekan: Professor Dr. W. Bickenbach

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Juni 1957

UNI - Druck, München 13, Amalienstraße 85

MEINEN ELTERN GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## E i n l e i t u n g .

In die Therapie der Leberparenchymerkrankungen haben in den letzten Jahren zwei Hormone, das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) und das Cortison Eingang gefunden. Ihre Anwendung verdanken sie einer Vielfalt von physiologischen Wirkungen, die sie zur Behandlung vieler Krankheiten geeignet erscheinen lassen. Einer Tabelle von BÜCHLER (8) über diese Cortison- bzw. ACTH-Funktionen lassen sich diejenigen Wirkungen entnehmen, welche zur Anwendung der beiden Hormone speziell bei Lebererkrankungen führten. Von den Wirkungen des Cortison und ACTH sind zunächst eine Förderung des Eiweißabbaues und eine verstärkte Zuckerbildung aus Aminosäuren, außerdem eine Glykogenanreicherung in der Leber, zu nennen. Ferner werden durch diese Mittel die Mesenchymproliferation und die Leukocytenemigration aus den Gefäßen gehemmt. Diese Tatsachen in Verbindung mit einer Steigerung der Kapillarresistenz und damit einer Abbremsung der Exsudation stellen im ganzen die entzündungshemmende Fähigkeit dieser Hormone dar. Die genannten Eigenschaften, also der Glykogenanbau in der Leber, die abschwellende Wirkung, die Hemmung der mesenchymalen Reaktion zusammen mit einer antiallergischen und antitoxischen Komponente ließen auf einen günstigen Effekt dieser Therapie bei Leberparenchymerkrankungen hoffen.

Ein weiteres Resultat einer Cortisontherapie ist die Zunahme der Thrombocyten und damit eine Förderung der Gerinnungsbereitschaft des Blutes. Dadurch wird möglicherweise eine Thrombosegefahr heraufbeschworen.

Unerwünschte Nebenerscheinungen sind ferner die Zunahme der Kaliumausscheidung und eine Wasser- und Natriumretention. Dies führt einerseits zur Gefahr der Hypokaliämie, andererseits zur Ödemneigung und Blutdrucksteigerung.

Schließlich bewirken Cortison und ACTH eine Hemmung der Lymphocyten- und Plasmazellenbildung. Nach neueren Untersuchungen werden vor allem Plasmazellen für die Bildung einer Immunität verantwortlich gemacht. (BARR (5) ) Auch denkt man daran, daß die Gammaglobuline und damit die Antikörper im reticuloendothelialen System (RES) und in den Plasmazellen gebildet werden. Dafür spricht auch die Tatsache, daß bei Agammaglobulinämie die Zahl der Lymphocyten vielfach recht niedrig ist und im Knochenmarkspunktat meist die Plasmazellen fehlen, wie KEIDAN u. Mitarb. (25) feststellen konn-

ten. Da nun, wie gesagt, Cortison und ACTH die Bildung von Lymphocyten und Plasmazellen hemmen, müßten folglich die Antikörper absinken. Klinisch stimmt das mit einer Abschwächung der natürlichen Resistenz gegen Infektionen und dem vielfach beobachteten Absinken der Gammaglobuline unter der Hormonbehandlung überein. Dieser Rückgang der Gammaglobuline wird uns später noch beschäftigen. Zunächst aber wollen wir sehen, wie sich die theoretischen Überlegungen, die zur Anwendung der ACTH-Cortison-Therapie bei Leberzellerkrankungen geführt haben, in der Klinik bewähren und dies am Beispiel der akuten Virushepatitis, der Lebercirrhose und des Leberkomas abhandeln.

## H a u p t t e i l .

### Ergebnisse einer ACTH- und Cortisonbehandlung von Leberparenchymerkrankungen.

Die Wirkung von ACTH und Cortison bei a k u t e r H e p a t i t i s wird in der Literatur über die Behandlung von Lebererkrankungen mit diesen Hormonen günstiger und einheitlicher beurteilt als die Therapieeffekte bei anderen Krankheiten der Leber.

Erstmals 1951 berichteten COLBERT u. Mitarb. (9), ferner 1952 RIFKIN u. Mitarb. (36), DUCCI u. KATZ (12), 1953 SOLEM u. OLSON (47) und 1954 auch BÜCHLER (8) über eine günstige Wirkung von ACTH und Cortison bei Hepatitis epidemica. Die genannten Autoren wiesen an Hand von Einzelbeobachtungen auf die unmittelbare Hebung des Allgemeinzustandes und den raschen Abfall des Serumbilirubins hin. Solche Beobachtungen an einzelnen Kranken, ohne entsprechende Kontrollfälle, erlauben noch kein sicheres Urteil über den Vorteil der Cortisontherapie gegenüber anderen Behandlungsmethoden. Dazu sind vergleichende Untersuchungen notwendig. Derartige Untersuchungen sind erstmals 1953 von EVANS, SPRINZ u. NELSON (15) durchgeführt worden. Sie stellten 10 mit Cortison und 20 mit ACTH behandelte Fälle einer aus über 100 Fällen bestehenden Kontrollgruppe gegenüber und konnten nicht nur die oben dargestellten Erfahrungen bestätigen, sondern stellten darüber hinaus eine Verkürzung der Gesamtkrankheitsdauer um 17 Tage fest.

HEILMEYER, SCHMID u. KÜHN (18) veröffentlichten 1955 die Behandlungsergebnisse, die sie bei 50 Patienten (24 Männer und 26 Frauen) mit akuter Virushepatitis unter Cortison und anschließender ACTH-Anwendung erzielten. Das Alter der Kranken lag zwischen 19 und 68 Jahren (Durchschnittsalter 41 Jahre.) Es wurden nur relativ schwere Fälle für die Cortisonbehandlung ausgewählt. Die durchschnittliche Serumbilirubinkonzentration bei allen Fällen der Cortisongruppe betrug bei Beginn der Behandlung 17,2 mg%. Die Kontrollgruppe bestand aus klinisch gleichgelagerten Fällen mit ähnlicher Alters- und Geschlechtsverteilung. Der durchschnittliche Serumbilirubinwert vor Beginn der Behandlung betrug bei dieser Gruppe 18,4 mg%.

Nach HEILMEYER, SCHMID u. KÜHN (18), die im wesentlichen die Erfahrungen der genannten Autoren bestätigen, macht sich die Wirkung des Cortisons zuerst in einer auffallenden Besserung des Allgemeinzustandes geltend. Übelkeit und Erbrechen schwinden schon am ersten, oder am darauffolgenden Tag; desgleichen die Adynamie. Die Patienten werden munter und ihr Appetit kehrt zurück. Objektiv imponiert vor allem der drastische Abfall des Serumbilirubins. Innerhalb von 5 - 10 Tagen sinkt der Serumbilirubinspiegel im Blut auf 50 - 20% des Ausgangswertes. Immer fällt das direkte Bilirubin parallel mit dem Gesamtbilirubin ab. Die Relation zwischen direktem und indirektem Bilirubin bleibt somit unverändert. Die Eiweißlabilitätsproben reagieren allerdings wesentlich langsamer als das Serumbilirubin. Sie normalisieren sich zwar entsprechend der Abkürzung der Gesamtkrankheitsdauer im allgemeinen etwas schneller als bei den Kontrollfällen, die Rückkehr zur Norm erfolgt aber nur selten so prompt wie beim Serumbilirubin. - Die Blutkörperchensenkung scheint durch Cortison nicht beeinflusst zu werden.

Die Kaliumwerte im Serum lagen bei den mit Cortison behandelten Fällen zwischen 12,5 und 20 mg%, waren also leicht erniedrigt bzw. an der unteren Grenze der Norm. S c h w e r e r e H y p o k a l i ä m i e n wurden nicht beobachtet.

Aus dem Vergleich der beiden Gruppen ergab sich eine durchschnittliche Verkürzung der Krankheitsdauer um 13 Tage zu Gunsten der mit Cortison behandelten Fälle. Dieses Ergebnis kommt der von EVANS u. Mitarb. (15) gefundenen Differenz von 17 Tagen auffallend nahe.

HUBER u. WILEY (20) kamen auf Grund der Behandlungsergebnisse von je 100 mit und ohne Cortison behandelten Fällen zu ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich der subjektiven Besserung und des raschen Bilirubinabfalls. Die Normalisierung des Cephalintests verhielt sich bei ihren Beobachtungen etwa gleich, jedoch waren nach 6 Wochen die Werte der Cortisongruppe niedriger und die Zeitdauer bis zur Normalisierung des Bromsulfaleintests bei Cortisonfällen kürzer (20, 7 Tage) als bei den Kontrollfällen (24, 2 Tage). Die Gesamtkrankheitsdauer fanden sie aber nur um 5 Tage gegenüber den Vergleichsfällen verkürzt.

SIEGENTHALER u. SUTER (46) neigen zu der Ansicht, daß die Krankheitsdauer durch Cortison nicht wesentlich beeinflußt wird, bestätigen im übrigen aber die Ergebnisse der obigen Autoren.

KIRKEBY u. Mitarb. (26) berichteten 1955 über eine erfolgreich durchgeführte ACTH-Therapie bei 38 Patienten mit akuter Hepatitis. Es traten kurz nach Behandlungsbeginn die bereits mehrfach erwähnten subjektiven und objektiven Besserungen des Krankheitsbildes und zugleich ein rascher Abstieg des Prothrombingehaltes ein. Alle Kranken wurden bis zu 30 Monaten nach Krankenhausentlassung beobachtet. Es konnten keine pathologischen Leberveränderungen nachgewiesen werden.

SBOROV u. Mitarb. (40) stützten sich auf vergleichende Untersuchungen an 85 gleichaltrigen Hepatitiskranken von denen 36 kein ACTH erhielten. Bei den mit ACTH behandelten Fällen kam es schon nach 48 Stunden zu rascherem Serumbilirubinabfall und frühzeitigerer Besserung des Allgemeinbefindens als bei der Kontrollgruppe. Die bioptischen Untersuchungen dagegen ergaben keine beweisenden Unterschiede. Darauf hatten auch EVANS, SPRINZ u. NELSON (15) schon hingewiesen. Die genannten Erfolge sind jedoch, nach Meinung von SBOROV u. Mitarb. (40) statistisch nicht signifikant, insbesondere nicht bezüglich einer echten Verkürzung der Gesamtrekonvaleszenz.

Zusammenfassend kann nun gesagt werden, daß alle genannten Autoren übereinstimmend einen raschen Abfall des Serumbilirubins und eine schlagartige Hebung des Allgemeinbefindens nach Einsetzen der Hormontherapie bei der akuten Hepatitis feststellen konnten. Diese Beobachtungen, die auch von SELYE (43), BICKEL (7) und KÜCHMEISTER (28) bestätigt wurden, dürfen auf Grund der vielfältigen Nachprüfungen als hinreichend gesichert gelten.

Dagegen gehen die Ansichten über die Verkürzung der Gesamtkrankheitsdauer unter jener Therapie auseinander. Während nämlich EVANS, SPRINZ u. NELSON (15) eine durchschnittliche Krankheitsverkürzung von 17 Tagen gegenüber den Kontrollfällen errechneten und HEILMEYER, SCHMID u. BÜHN (18) dieser Differenz mit 13 Tagen ziemlich nahe kamen, konnten HUBER u. WILEY (20) nur eine Verkürzung von 5 Tagen zugunsten der Cortisonfälle feststellen. SIEGENTHALER u. SUTER (46) gar sind der Ansicht, daß die Gesamtkrankheitsdauer durch Cortison nicht wesentlich beeinflußt wird. Wie schon oben erwähnt, drücken sich auch SBOROV u. Mitarb. (40) in dieser Hinsicht vorsichtig aus.

Das bisher Gesagte könnte nun den Eindruck erwecken, daß die ACTH- und Cortisontherapie bei der akuten Hepatitis - trotz der verschiedenen Meinungen über die Krankheitsverkürzung - in jedem Falle günstig sei. Eine solche Annahme erscheint in einem anderen Licht, wenn man von der statistischen Betrachtung der Erfolge einmal absieht und die Auswirkungen auf den einzelnen Patienten betrachtet: So sehen JOHNSON u. BENNET (22) keine wesentlichen Unterschiede im Krankheitsverlauf unter Cortisongaben, erwähnen aber die Gefahr von Ulcusperforation und Diabetesentwicklung und das Auftreten von Herzinsuffizienz, Reaktivierung tuberkulöser Prozesse und Hypertonie. Nur in Einzelfällen könne u.U. ein günstiger Erfolg beobachtet werden.

RISSEL (37) berichtet über akute Verschlechterungen bei Hepatitis nach Cortisonanwendung.

ROSENBERG u. Mitarb. (38) weisen ferner auf verschiedene Nebenwirkungen bei p r o l o n g i e r t e r Behandlung hin. In erster Linie treten Natrium- und Wasserretention sowie Hypokaliämien auf, außerdem Acne, Mondgesicht, Hirsutismus, Hypertension, Hyperglykämie und Glukosurie. Auch von einigen anderen angeführten Autoren werden diese Erscheinungen - neben Oesophagusvaricenblutungen, Pfortaderthrombosen, Ascites und Auftreten von Psychosen - bestätigt.

Aber auch auf eine direkte Schädigung der Leber wird vielfach hingewiesen. So führen ANTOPOL (3), DELEMENAERE u. WIEME (10), EVANS, SPRINZ u. NELSON (15), BÜCHLER (8), SCHMID-BIRCHER (42) u. KRÜCKEMEYER (27) Leberverfettung und Leberzellnekrosen an, die nach längerer Cortisonapplikation beobachtet werden können.

ALTERMAN u. AHMAD (2) konnten nachweisen, daß bei Tieren, die mit Tetrachlorkohlenstoff behandelt werden, durch gleichzeitige Verabreichung von Cortison ausgedehntere Leberzerstörungen auftreten als ohne gleichzeitige Cortisonanwendung. Zum gleichen Ergebnis kamen DIENGOTT u. UNGAR (11).

WILDHIRT (49) berichtet über 2 Fälle mit Leberverfettung, die mit Sicherheit auf die Cortisontherapie zurückzuführen seien, da eine Leberverfettung bei der Hepatitis epidemica bei gewöhnlichem Ablauf nicht vorhanden sei. Daraus resultiert seine eindringliche Warnung vor einer Anwendung von Cortison bei Hepatitis, die keinerlei Vorteile (!), wohl aber viele Gefahren mit sich bringe.

Das Auftreten solch bedrohlicher Symptome scheint aber weitgehend von der **D o s i e r u n g** und der **A n w e n d u n g s d a u e r** abhängig zu sein.

HEILMEYER, SCHMID u. KÜHN (18) und SIEGENTHALER u. SUTER (46) konnten nämlich diese Komplikationen bei ihren Fällen nicht feststellen. Letztere glauben, daß derartige Folgen bei der von ihnen gewählten Cortisondosierung von 1000 mg über 10 Tage kaum eine Rolle spielen.

Ebenso konnten DUCCI u. KATZ (13) 1955 bei ihren 32 mit Cortison behandelten Hepatitisfällen, denen sie die gleiche Zahl Kontrollpatienten gegenüberstellten, in keinem Fall nach 9tägiger Behandlung eine fettige Infiltration der Leber beobachten. Die bereits mehrfach beschriebenen günstigen Ergebnisse stellten sich jedoch auch bei ihren Kranken ein.

Im Zusammenhang mit den besprochenen Nachteilen fällt auch die Rezidivhäufigkeit bei der Hepatitis unter Cortison auf, die von mehreren Autoren hervorgehoben wird. SIEGENTHALER u. SUTER (46) z.B. beobachteten 6 Rezidive unter ihren 25 Cortisonfällen. EVANS, SPRINZ u. NELSON (15) hatten unter den 10 von ihnen behandelten Fällen zweimal einen Rückfall. HEILMEYER, SCHMID u. KÜHN (18) stellten unter 50 Patienten allerdings nur 2 Rezidive fest.

Diese Ausführungen mögen gezeigt haben, daß in ACTH und Cortison wohl wirksame, jedoch nicht ungefährliche Medikamente zur Behandlung der Hepatitis epidemica zur Verfügung stehen. So fordern HUBER u. WILEY (20), HEILMEYER, SCHMID u. KÜHN (18) und SIEGENTHALER u. SUTER (46),

daß Cortison nicht für eine Routinetherapie der Hepatitis Verwendung finden sollte, sondern für schwerere Fälle sowie für Patienten vorbehalten bleiben müßte, die auf die übliche Behandlung nicht ansprechen. Für die letztere Indikation spricht sich auch MÜLLER (33) aus.

Es soll nun über einen Patienten berichtet werden, der wegen einer Hepatitis in der II. Med.Klinik der Universität München mit Cortison und ACTH behandelt wurde, nachdem die übliche Therapie bei ihm keinen Erfolg gezeigt hatte und der Serumbilirubinspiegel weiterhin anstieg.

Die Krankengeschichte im einzelnen:

Fall 1:

Z. R. 17 Jahre landw. Arbeiter

Klinik: 13.12.1954 bis 19.1.1955

Klin. Diagnose: Schwere Hepatitis epidemica bei  
Schizophrenie und mittlerer  
Schilddrüsenüberfunktion.

Familien-Anamnese (F.A.): Die Mutter des Patienten (P.) ist seit langen Jahren nervenleidend. 2 Geschwister sind gesund.

Eigenanamnese (E.A.): An Kinderkrankheiten hat der P. angeblich nur Keuchhusten durchgemacht, leidet aber seit seiner Kindheit an einer Nerven-schwäche. An irgendwelche ernstlichen Erkrankungen in den letzten Jahren kann er sich nicht erinnern. Vor 8 Wochen wurde er wegen seines Nervenlei-dens in die Nervenklinik eingewiesen, wo er wegen Schizophrenie einer Insu-linschockbehandlung unterzogen wurde. Vor einigen Tagen war nun plötzlich eine Gelbfärbung des ganzen Körpers aufgetreten. Beschwerden hätte der P. jedoch dabei nicht gehabt. Der Appetit war allerdings schlecht.

Der P. raucht nicht und trinkt wenig. Stuhlgang und Wasserlassen sind normal.

Geschlechtskrankheiten sind nicht bekannt. (Wa.R. negativ)

Jetzige Erkrankung (J.E.): Der 17jähr. P. befindet sich in einem guten Ernäh-rungszustand (E.Z.). Er macht einen psychisch verlangsamten Eindruck und weist am ganzen Körper eine stark ikterische Verfärbung auf. Es besteht star-ke Schweißneigung. Keine Ödeme. Die Schilddrüse ist wenig vergrößert. Der Jodspeichertest ergab eine Hyperthyreose mittleren Grades.

Das Herz ist nor-mal konfiguriert. Über der Spitze ein etwas paukender Ton und ein Systolikum über der Aorta.

Elektrocardiogramm ohne Befund (EKG o.B.)

Die Leber ist in der Medioclavicularlinie (MCL) 3 Querfinger (QF), in der Mittellinie (ML) 3 QF unter dem Rippenbogen tastbar. Sie ist etwas derb und scharfrandig.

Die Milz ist etwa 2 QF unter dem Rippenbogen tastbar.

Die Befunde bei der Aufnahme:

Blutkörperchensenkung (BKS) 4/8, Blutbild unauffällig, außer einer Leukopenie von 3400, Riva-Rocci (RR) 125/65.

Refraktometerwert (Refr.) 7,02, Takata Ø, Weltmann 5KB. Thymol Ø,  
Cadmium Ø, Bilirubin im Serum ++/3,9 mg%.

Im Urin: Bilirubin +, Urobilin  $\emptyset$ , Urobilinogen  $\emptyset$  / +.

Eine Woche nach der Aufnahme war das Bilirubin im Serum auf +++/6,9 mg% angestiegen und erreichte nach weiteren 8 Tagen 10,8 mg%. Da auch das Allgemeinbefinden des P. schlecht war und er völlig appetitlos war, entschlossen wir uns zur Cortisontherapie: Es wurden 7 Tage 100 mg Cortison und absteigend 1 Tag 50 mg, 2 Tage 25 mg und am letzten Tag 15 mg, insgesamt 815 mg Cortison gegeben. Die ersten 5 Tage wurden zusätzlich je 25 mg ACTH gegeben. 3 Tage nach Behandlungsbeginn war das Bilirubin im Serum schon von 10,8 mg% auf 4,8 mg% gefallen. Das Bilirubin im Harn verschwand, Urobilinogen wurde in der Kälte +. Der Patient wurde lebhafter und sein Appetit nahm zu.

Eine Wiederholung des Bluteiweißbildes vor der Entlassung zeigte:

Weltmann 7 KB., Takata (+), Thymol ++; das Bilirubin im Serum hatte sich 3 Wochen nach Behandlungsbeginn normalisiert: (Spur / 0,14 mg%). Die Leber war auf 2 / 2 QF zurückgegangen, die Milz kam unter dem Rippenbogen noch eben zum Anschlag. Herz und Kreislauf waren nicht zu beanstanden. Das subjektive Befinden des P. war noch mäßig, doch weitgehend gebessert, psychisch verhielt er sich ruhig.

### B e u r t e i l u n g .

Der Krankheitsverlauf war durch verzögerten Abfall des erhöhten Serumbilirubinspiegels kompliziert (Anstieg des direkten Bilirubinwertes auf 10,8 mg%). Erst unter kleinen Dosen von Cortison und ACTH wurde ein schlagartiger Bilirubinabfall und auch eine auffällige subjektive Besserung erreicht.

Die Therapieeffekte von Cortison und ACTH bei der L e b e r c i r r h o s e werden in der Literatur im allgemeinen ungünstiger beurteilt als die Behandlungsergebnisse bei der akuten Hepatitis.

Cortison und ACTH müßten nach theoretischen Überlegungen eigentlich einen günstigen Einfluß auf Leberkrankheiten ausüben, weil Cortison der Prototyp des reinen Glucocorticoids ist und weil es die Bindegewebsproliferation und die Reaktionen des Mesenchyms hemmt, die ja die Kennzeichen der Progredienz einer chronischen Hepatitis und Cirrhose sind. Die klinischen Erfahrungen am Menschen und teilweise im Tierversuch scheinen jedoch nicht immer in diesem Sinne zu sprechen; zumindest sind die Behandlungsergebnisse sehr uneinheitlich. Das wird sich an den folgenden Literaturziten zur Genüge erweisen.

HAVENS u. Mitarb. (60) gaben 1952 einen Bericht über 15 Kranke mit Lebercirrhose und 3 Patienten im Rekonvaleszenzstadium von Virushepatitis. Die Patienten wurden in Gruppen eingeteilt, die entweder Cortison oder ACTH oder Progesteron erhielten. In den meisten Fällen besserte sich das Allgemeinbefinden und der Appetit, außerdem kam es zur Gewichtszunahme. Die Leberfunktionsproben blieben jedoch nahezu unbeeinflusst, jedenfalls waren die Besserungen nicht häufiger und nicht ausgeprägter als bei den üblichen Diätmaßnahmen. Bemerkenswert fanden die Verfasser nur 2 Kranke mit Lebercirrhose, die in drei verschiedenen Perioden von längerer Dauer mit Cortison oder ACTH behandelt wurden. Sie zeigten nicht nur eine klinische Besserung, auch die Leberfunktionsproben wurden bei ihnen weniger pathologisch.

Im gleichen Jahr berichteten CHAPMAN u. Mitarb. (57) über 3 Patienten mit chronischem Alkoholismus und Unterernährung mit nachfolgender Lebercirrhose, die sie mit einer eiweißreichen, kochsalzarmen Diät und über 18 Tage mit täglich 100 mg Cortisonacetat behandelten. Sie fanden, daß der gesamte Stoffwechsel bei der Lebercirrhose durch Cortison nicht anhaltend verändert wurde. Entsprechend zeigten auch die Leberfunktionsproben keine Besserung. Allerdings stiegen die Globuline und das Gesamteiweiß für längere Zeit an. Unerwähnt bleibt dabei, nach welcher Methode das Eiweiß bestimmt wurde und welche Globuline angestiegen sind.

Ebenfalls 1952 veröffentlichten CACHERA u. DARNIS (55) ihre Untersuchungen an 3 Cirrhotikern, die 15 - 20 Tage lang täglich 100 mg Cortison intramuskulär erhielten. Der Appetit wurde etwas besser und es kam zu einer leichten

hypomanischen Euphorie. Die beobachtete klinische und psychische Besserung schwand jedoch nach Absetzen von Cortison. Bei gleichbleibendem Gesamteiweiß wurden die Albumine leicht vermehrt und die Globuline leicht vermindert. Die Serumflockungsproben wurden jedoch nicht beeinflusst. Die Biopsie nach der Cortisonbehandlung zeigte keine Verfettung der Leberzellen, die in einem Fall vor der Behandlung in leichtem Maße vorhanden gewesen war. Ferner fand sich ein leichter Rückgang der entzündlichen Veränderungen inmitten des Bindegewebes, aber ein gleichbleibender Glykogengehalt der Leberzellen.

WILLIAMS u. FLINK (69) (1952) behandelten 10 Patienten mit biliärer und Laennec'scher Cirrhose, Okklusionsikterus und chronischer Hepatitis 8 - 12 Tage lang mit täglichen Dosen von 8 - 100 mg ACTH. Sie fanden in keinem Fall eine entscheidende Besserung im Krankheitsbild. Bei 4 Kranken stellten sich jedoch während bzw. nach der ACTH-Behandlung ernsthafte Komplikationen ein, wie zunehmender Ascites, akute Psychose und zweimal lebensbedrohliche Blutungen aus Oesophagusvaricen. Die Leberfunktionsproben blieben unverändert, während regelmäßig eine *V e r m i n d e r u n g d e r* *G a m m a g l o b u l i n e* im Serum nach ACTH-Gaben eintrat.

Die bis jetzt geschilderten Ergebnisse waren in der Tat nicht sonderlich günstig, doch sollen nun einige Autoren zu Wort kommen, die mit der Hormontherapie bessere Erfolge erzielten, als die oben genannten.

HELM (61) (1953) behandelte eine 53jährige Patientin mit Lebercirrhose und Ascites mit 4,05 g Cortison intramuskulär und 7,075 g Cortison oral. Danach trat eine wesentliche Besserung des bereits bedrohlichen Zustandes ein. Leider fehlen dazu biopsische Untersuchungen.

GIRAUD u. Mitarb. (58) hatten 3 Patienten mit alkoholischer Cirrhose und Leberverfettung einen Monat lang täglich mit 50 mg Cortison behandelt. Bei allen 3 Kranken trat eine wesentliche klinische Besserung ein. Histologisch zeigte sich bei allen dreien ein nahezu völliges Verschwinden der Verfettung, aber keine Veränderungen am cirrhotischen Umbau der Leber.

SCALABRINO u. TANSINI (66) berichteten 1954 über 11 Patienten, von denen 5 an Cirrhose, 1 an rheumatischer Hepatitis und 5 an chronischen praecirrhotischen Leberkrankheiten litten. Diese Kranken wurde 15 - 20 Tage lang mit einer Gesamtdosis von 2800 - 3000 mg Cortison behandelt. In allen Fällen

besserten sich der Schwächezustand und der Appetit. Die Flüssigkeitsretention nahm überraschenderweise ab und in einem Fall schwand sogar der Ascites. Im allgemeinen fielen die Gammaglobuline ab, ebenso das Serumbilirubin. Bei allen Kranken verschwand die positive Takata-reaktion und die Galaktoseprobe besserte sich meist. Die Cholesterinester stiegen an. Ähnlich fanden HOLMES u. PERCEFUL (32) bei ihren Untersuchungen nach Cortisonmedikation eine Erhöhung des Gesamtcholesterinspiegels im Serum um durchschnittlich 10%.

ZOECKLER u. HEGSTROM (54) schilderten 1953 die Ergebnisse an 7 Patienten, die wegen dekompensierter Lebercirrhose Cortison erhielten. In 5 Fällen konnte ein prompter und anhaltender Erfolg erzielt werden. Die zwei übrigen Fälle zeigten anfangs eine Besserung, verschlechterten sich aber wieder und verstarben schließlich längere Zeit nach Abschluß der Cortisonbehandlung. Die Verfasser betonen, daß die Todesfälle nicht durch Cortison, sondern durch die hochgradige portale Hypertension zu erklären sind. Sie gaben das Cortison nach folgendem Schema: Am 1. Tag 300 mg, am 2. Tag 200 mg, 100 mg für die nächsten 14 Tage und für weitere 7 Tage eine ausschleichende Dosis, so daß insgesamt 2025 mg Cortison verabreicht wurden. Bei allen 7 Kranken besserte sich die Bromsulfaleinretention erheblich. Dieser Erfolg dauerte bei 5 Fällen in den folgenden 4 Wochen fort. Die Thymol- und Cholesterin-Kephalinproben besserten sich in 3 Fällen, bei denen sich auch der anfangs erheblich erhöhte Bilirubinspiegel im Serum normalisierte. Bei den übrigen beiden Fällen zeigte der anfangs nur gering erhöhte Ausgangswert keine Beeinflussung. Am eindrucksvollsten war in 6 Fällen der Anstieg des Serumalbumins und in 7 Fällen die Vermehrung der Cholesterinester auf normale oder subnormale Werte. Entsprechend war auch der klinische Erfolg: Appetitzunahme, deutlich vermehrte Urinausscheidung und eine echte Gewichtszunahme. Bei 6 Patienten bestanden Spidernaevi, die schließlich vollkommen verschwanden. Auch die Lebergröße nahm ab. Mikroskopisch hatten 4 Kranke zuerst eine starke, 2 eine mäßige Leberverfettung aufzuweisen. Sie verschwand durch die Behandlung völlig, während die übrigen histologischen Kriterien nicht wesentlich beeinflußt wurden. Die Autoren konnten keine Komplikationen oder Nachteile als Folge der Therapie feststellen. So kamen sie zu dem nach ihren Erfolgen berechtigten Schluß, daß Cortison ein Anrecht auf einen festen Platz in der Therapie der dekompensierten Cirrhose habe.

Ein Jahre darauf brachte ZOECKLER (53) die Behandlungsergebnisse an 35 weiblichen Patienten zur Veröffentlichung, die an laparoskopisch bzw. biopsisch gesicherter Lebercirrhose litten. Die Kranken wurden in 4 Gruppen eingeteilt:

- Gruppe A: 9 Patienten mit Ascites  
mit Diät und Cortison behandelt
- Gruppe B: 9 Patienten mit Ascites  
nur mit Diät
- Gruppe C: 7 Patienten ohne Ascites  
mit Diät und Cortison
- Gruppe D: 10 Patienten ohne Ascites  
nur mit Diät.

Diese Diät enthielt 4300 Cal und war eiweißreich. Zusätzlich wurden Vitaminpräparate gegeben. Die Cortisontherapie gestaltete sich wie oben unter ZOECKLER u. HEGSTROM (54) angegeben. Unter ihrem Einfluß wurde folgendes beobachtet: Die deutlichste Wirkung zeigte sich im Anstieg des Leber Serumalbumine. Bei 2 Patienten normalisierte sich auch der anfangs erhöhte Serumglobulinquotient. Am markantesten kamen die Eiweißveränderungen bei der Bestimmung des Albumin-Globulin-Quotienten zum Ausdruck. Er besserte sich bei den Cortisonfällen erheblich, während er bei den Gruppen mit alleiniger Diätbehandlung unverändert blieb. Das Serumbilirubin sank jedoch bei allen Gruppen ziemlich gleichmäßig ab. Cortison hatte also offenbar keinen Einfluß. Das Gleiche gilt für den Bromsulfaleintest, die Bestimmung der alkalischen Serumphosphatase und die Cholesterinesterbestimmung. Auch die Cholesterin-Kephalinprobe änderte sich nicht wesentlich. Allerdings waren die mit Cortison behandelten Fälle geringgradig gebessert. Lediglich die Thymolprobe wurde bei der Gruppe A erheblich verbessert gefunden, dagegen kaum bei den übrigen 3 Gruppen. Histologisch ergab sich durch die Cortisonbehandlung kein Vorwärtsschreiten. Vor allem blieb der Fettgehalt der Leber gleich. Auch die Ausdehnung des Bindegewebes und der Rundzellinfiltrationen war kaum verändert.

Sehr gute Ergebnisse erzielten auch LEBON u. GELIN (63). Sie berichteten über 16 Fälle von Leberkranken, bei denen bis zu einem Monat lang täglich 100 - 200 mg Cortison injiziert wurden. In 7 Fällen handelte es sich um protrahiert verlaufende Hepatitiden, darunter 1 Fall mit akuter Lebernekrose, bei den

übrigen um Lebercirrhosen mit Ascites, in 1 Fall um eine Hämochromatose. Die Verfasser glauben, daß es möglich sei, bei protrahiert verlaufenden Hepatitiden durch Cortison und ACTH den Übergang in die Cirrhose aufzuhalten oder sogar zum Rückgang zu bringen. Auch bei bereits bestehenden Cirrhosen halten sie es für angebracht, die Corticotherapie wegen der guten Wirkung auf Diurese, Appetit und Entzündungsvorgänge zusammen mit den anderen modernen Behandlungsverfahren anzuwenden. Überraschenderweise konnten sie bei bioptischen Untersuchungen in blinder Punktion nach Cortison-ACTH-Therapie bei den schweren hepatitischen Veränderungen eine auffallende Besserung der Zellstruktur, bei einem Fall von Cirrhose sogar ein völliges Verschwinden des cirrhotischen Umbaus (!) beobachten.

An Hand der zitierten Veröffentlichungen konnten wir zeigen, daß die Wirkungen von Cortison und ACTH bei der Cirrhose sehr unterschiedlich beurteilt werden. Aus mehreren Beobachtungen kristallisiert sich aber doch heraus, daß diese Hormone, abgesehen von der subjektiven Besserung des Krankheitszustandes auch physiologisch-chemische Veränderungen im Organismus entfalten. Von diesen Auswirkungen sind der häufige **A b f a l l d e r G a m m a g l o b u l i n e**, verbunden mit einem oft deutlichen **A n s t i e g d e r A l b u m i n e** - also eine möglicherweise günstige Verschiebung innerhalb der Serumeiweißkörper - am auffälligsten. In vielen Fällen "bessern" sich auch die Leberfunktionsproben nach der Cortisontherapie und der Cholesterinspiegel steigt an. Histologisch lassen sich außer einer mehrfach beschriebenen Abnahme des Leberfettgehaltes keine wesentlichen Veränderungen nachweisen. Das von LEBON u. GELIN (63) in einem Falle beobachtete völlige Verschwinden des cirrhotischen Umbaues dürfte eine Ausnahme darstellen.

Die genannten Cortisoneffekte finden sich auch teilweise in den folgenden Krankengeschichten von Patienten, die wegen einer Lebercirrhose in der II. Med. Klinik behandelt worden sind. Vorauszuschicken ist noch, daß zum Teil zwar erhebliche Besserungen des Zustandes, aber in keinem Fall echte Heilung eingetreten sind.

Fall 2:

K. M. 65 Jahre Telegrafendarbeiter

Klinik: 16.10.1954 bis 29.11.1954

Klin. Diagnose: Lebercirrhose. Verdacht auf Becken-  
venen-Thrombose unter Einschluß der  
vena cava inferior. Eitrige Mediasti-  
nitis ausgehend von Oesophagusvaricen.

F.A.: Unauffällig.

E.A.: An Kinderkrankheiten Masern und Keuchhusten ohne Komplikationen. Bis zum Jahre 1945 war der P. kerngesund und voll leistungsfähig. In diesem Jahr bekam der P. erstmals Magenbeschwerden. Es stellten sich Schmerzen im Epigastrium ohne sicheren Zusammenhang mit den Mahlzeiten ein, dazu saures Aufstoßen, Obstipation und Rückgang des Appetits. Es soll damals röntgenologisch ein ulcus duodeni festgestellt worden sein. Der Arzt verordnete Atropin. Nach einer ersten Tabletteneinnahme erkrankte der P. unter akuten Vergiftungserscheinungen (Trockenheit des Mundes, Benommenheit, völlige Erschlaffung, Herzjagen). Es handelte sich um eine Atropinvergiftung. Der Apotheker hatte ihm die hundertfache Dosis gegeben. Die Ulcusbeschwerden waren mit dieser einmaligen Behandlung verschwunden und kamen nicht wieder.

Im Frühjahr 1954 bekam der P. unter Husten, eitrigem Auswurf und Katarrh Fieber bis zu 38°. Der Arzt stellte eine Grippe, daneben aber auch eine Lebererkrankung fest und behandelte den P. in den folgenden Monaten mit Injektionen von Prohepar. Gleichzeitig untersagte er dem P., der bis dahin täglich 2 Maß Bier getrunken hatte, den Genuß von Fett und Alkohol. Von seiner Lebererkrankung hatte der P. bis dahin nichts verspürt, weder Schmerzen, noch Minderung des Appetits, Stuhlunregelmäßigkeiten oder Vermehrung der Blähungen. Seit August 1954 stellten sich dann ganz allmählich neue Sensationen ein: Bei geringgradigen Anstrengungen hatte der P. jetzt Atemnot und lautes, rasches Herzklopfen, aber keine Ödeme und keine Nykturie. Als sich schließlich noch Mitte September die Skleren gelb färbten und der Stuhl heller wurde, riet der Arzt zur Krankenhausbehandlung.

J.E.: Bei der Aufnahme in die Klinik bot der P. das Bild einer klassischen Lebercirrhose:

Die Leber war groß (3/4 QF; hart, nicht druckempfindlich).

Milz 2 QF den Rippenbogen überragend. Kein Ascites. Verdacht auf

Oesophagusvaricen; Hämorrhoiden.

Starke Gammaglobulinvermehrung auf 39% bei normalem Refraktometerwert und bei Albuminverminderung auf 35%.

Takata ++, Thymol +++, Cadmium (+), Weltmann 8 KB, Bilirubin im Serum indirekt 0,61 mg%, Bromsulfaleintest +++ (72,3% des gespritzten Broms. waren nach 45 Minuten noch im Serum nachweisbar). Galaktosebelastung: nach 4 Stunden 3,25 g ausgeschieden. Mäßige normochrome Anämie. Starke Blutungsneigung bei Prothrombinverminderung auf einen Index von 24. BKS 21/44. Vermehrung von Sterkobilin und Sterkobilinogen im Urin.

Die Ätiologie der Cirrhose blieb ungeklärt. Der Alkoholabusus, der allerdings nicht hochgradig war, könnte eine Rolle gespielt haben; vielleicht auch die akute Atropinvergiftung im Jahre 1945. Eine chronische Cholangitis ohne auffällige Symptome könnte vorhanden gewesen sein.

Der Patient wurde zunächst mit Traubenzucker peroral, mit Panaminon und wegen einer leichten Herzmuskelschädigung mit kleinen Dosen Strophantin behandelt. Außerdem wurden wegen des Prothrombinmangels Konaktion und Synkavit gegeben. Am 30.10. bekam der P. über Nacht Temperaturen bis zu 39°. Daneben stellten sich Ödeme an beiden Unterschenkeln ein. Diese Ödeme griffen alsbald auf die Oberschenkel über und von da als Anasarka auf den Bauch und den Rücken. Der Leib spannte mehr und mehr und wirkte aufgetrieben. Ein Ascites ließ sich aber in den ersten 3 Tagen der Ödembildung nicht nachweisen. Unter einer Behandlung mit Achromycin und hohen Dosen Strophantin, wie auch mit kleinen Dosen Decholin gingen die Ödeme wieder etwas zurück. Die Temperaturen verschwanden bis auf kleine Nachschwankungen (37,5°). Als Ursache der Ödeme und der Temperaturen wurden eine Thrombophlebitis der venae femorales und Thrombosen der vena cava inferior angenommen. Am 17.11. trat plötzlich erneut hohes Fieber ein, das auch nach großen Dosen Supracillin und Achromycin nicht abklang. Am 25.11. wurden zu der laufenden Lebertherapie und den Antibiotika noch ACTH und Cortison gegeben. Als Ursache des rezidivierenden Fiebers wurde ein frischer thrombophlebitischer Schub angenommen. Eine Kontrolle der Serumlabilitätsproben ergab eine Verschlechterung der Eiweißverhältnisse:

Refr. 5,96, Weltmann auf 9 KB verlängert, Takata +++, Thymol ++, Cadmium +, Bilirubin war direkt +, indirekt 1,72 mg%, also deutlich angestiegen.

Die Gammaglobuline waren gegenüber dem früheren Wert von 39% mit 50%

erheblich angestiegen, während die Albumine von 35% auf 25% weiter absanken.

Unter dem andauernden Fieber, als dessen Ursache sich bei der Sektion eine von Oesophagusvaricen ausgehende Mediastinitis ergab, kam der P. am 29.11. durch Kreislaufversagen ad exitum.

#### B e u r t e i l u n g .

Es handelte sich bei dem P. um einen Fall von ätiologisch nicht geklärter Lebercirrhose, bei der sich die Serumlabilitätsreaktionen in kurzer Zeit erheblich verschlechterten. An einer Mediastinitis, die von bestehenden Oesophagusvaricen ausging und durch Friedländerbazillen verursacht wurde, kam der P. ad exitum. Unter diesen Umständen konnte auch durch ACTH und Cortison keine Besserung des Zustandes mehr erwartet werden.

Fall 3:

R. J.

44 Jahre

Jurist

Klinik: 15.3.54 bis 15.4.54

4.6.54 bis 16.7.54

3.11.54 bis 18.11.54

20.1.55 bis 28.3.55

Klin. Diagnose: Lebercirrhose bei Lues seropositiva.

F.A.: Ohne Besonderheiten.

E.A.: Der P. kann sich nicht an Kinderkrankheiten erinnern. 1945 kam er in russische Gefangenschaft und mußte im Bërgwerk arbeiten. Von September bis Dezember 1945 hatte er blutig-schleimige Durchfälle mit heftigen Schmerzen und bis zu 50 Entleerungen pro Tag. 1947 bekam er am linken Oberschenkel eine Phlegmone, die wiederholt indiziert wurde. Da er sich von dieser Phlegmone nicht so recht erholen konnte, er wog damals 43 kg, erhielt er 2 Bluttransfusionen zu je 80 ccm. Im Anschluß an diese Transfusionen kam es jeweils zu Temperatursteigerungen. Etwa zwei Monate nach der Transfusion bemerkte der P., der immer noch recht schwach war, eine Anschwellung seiner Leistendrüsen und ein kleinfleckiges Exanthem auf der Brust. Diese Erscheinungen wurden zunächst nicht medizinisch-diagnostisch gedeutet.

Ein Jahr später, im Jahre 1948, kam es zu allmählichem Nachlassen der Sehkraft bis zur völligen Erblindung Ende Oktober. Während sich die Erblindung des linken Auges in 4 Wochen wieder zurückbildete, blieb das rechte Auge ohne Sehkraft. Im Februar 1949 bemerkte der P. neue Beschwerden, erhebliche Appetitlosigkeit, Kraftlosigkeit, Braunwerden des Urins und Entfärbung des Stuhles. Eine Gelbsucht stellte sich ein. Der P. kam ins Lazarett, wo eine positive Wassermann-Reaktion (Wa.R.) festgestellt wurde. Nach Abklingen der Gelbsucht wurde in Rußland eine erste Arsenkur durchgeführt (Juni 1949). In diesem Jahr wurde er nach Deutschland entlassen. 1950 wurden hier 4 weitere Neosalvarsan-Bismogenolkuren durchgeführt. Nach diesen Kuren war die Wa.R. negativ, die Meinicke-Reaktion blieb positiv. Während dieser Kuren fühlte sich der P. immer krank und schwach. Die Hungerödeme, die seit 1948 bestanden, gingen nur zögernd zurück. Der P. nahm diese Beschwerden zunächst nicht ernst und arbeitete, so viel er nur konnte. Im Januar 1952 ging er endlich zum Arzt, der wegen der subikterischen Verfärbung und der Gefäßsternchen auf der Brust eine Laparoskopie veranlaßte. Diese ergab eine kleinknotige Le-

bercirrhose. Er wurde hierauf mit Vitamin-B-Komplex und Methionin behandelt, worauf eine vorübergehende Besserung eintrat.

J. E.: Zu Anfang 1954 fühlte sich der P. jedoch wieder schwachkrank und kam damals zum erstenmal in unsere Klinik. Es wurde das volle Bild einer Cirrhose festgestellt:

Der P. war geistig und körperlich sehr ermüdbar, hatte Atemnot bei geringen Anstrengungen, Appetitlosigkeit mit Abneigung gegen Fett, gelegentlich Braunfärbung des Urins, verbunden mit Entfärbung des Stuhles und leichte dumpfe Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen. Es fanden sich eine subikterische Verfärbung der Haut und der Skleren, sowie Gefäßsternchen an den Streckseiten der Oberarme.

Die Leber überragte um 1 QF die MCL, um 2 QF die ML, der Rand ist scharf abgekantet. Die Milz war gerade noch tastbar. Es fand sich kein Anhalt für Oesophagusvaricen. Ascites bestand nicht.

Der P. trank keinen Alkohol und rauchte wenig. Die Wa.R. war damals negativ, der Nelsontest jedoch positiv. Meinicke +, Citochol +++.

Es ergaben sich im einzelnen folgende Befunde:

BKS: 2/4, Blutbild unauffällig. Refr. 7,02, Takata ++ (+), Weltmann 9 KB, Thymol +++, Cadmium ++, Bilirubin: Spur/1,8 mg%.

Urin: Bilirubin (+), Urobilin ++, Urobilinogen ++.

Die Gammaglobuline betragen damals 38%.

Das EKG ergab einen Linkstyp.

Die Gallenblasenleeraufnahme zeigte keine Steinschatten.

Die Therapie gestaltete sich folgendermaßen:

Außer einer Leberdiät wurden eine Amp. Cortison 3mal wöchentlich, Panaminon 3mal 1 Eßlöffel, Vit. -B-Komplex und Trbz. -Infusionen gegeben. Ab 1.4. noch Glutaminsäure 1 Eßlöffel tgl. Im Laufe einer 4wöchigen Behandlung kam es zu einer auffälligen Besserung, so daß der P. entgegen ärztlichem Rat vorzeitig die Klinik verließ. Er kehrte aber schon nach 2 Monaten wieder zurück.

Diesmal ergaben sich u.a. folgende Befunde:

BKS: 10/24, Leukopenie von 3700, Refr. 7,31, Takata ++, Weltmann 8 KB, Thymol +++, Cadmium +, Bilirubin: Spur/0,73 mg%. Galaktosebelastung: 4,68 g.

Die Elektrophorese ergab einen Gammaglobulinwert von 41,40%.

Es wurde nun zusätzlich folgende Therapie durchgeführt: Ab 11.6. erhielt der P. 100 mg Cortison und 25 mg ACTH, ab 17.6. 50 mg Cortison und ab

22.6. 25 mg Cortison. Insgesamt wurden 575 mg ACTH und 1200 mg Cortison verabreicht. Auf diese Therapie hin erfolgte eine Besserung, die nicht nur das subjektive Befinden betraf, sondern auch Veränderungen der Serumlabilitätsreaktionen zeigte:

BKS: 8/14, Refr. 7, 02, Takata ++, Thymol +++, Cadmium +, Bilirubin: Spur/0, 47 mg%.

Galaktosebelastung: 4, 73 g.

Die Gammaglobuline betrugen 32, 20% gegenüber 41, 40% vor Beginn der Behandlung.

Im Anschluß daran arbeitete der P. ein weiteres halbes Jahr aus vollen Kräften. Er bemerkte freilich seit September 1954 ein langsames Dickerwerden seines Leibes. Im November 1954 kam der P. dann erneut in unsere Klinik, diesmal in elendem Zustand. Ein Ascites von 9 Litern mußte entleert werden. Die üblichen Leberfunktionsproben hatten sich noch mehr zum Pathologischen hin verschoben:

Takata +++, Weltmann 9 KB, Thymol +++, Cadmium ++, Bilirubin: +/1, 84 mg%. Bromsulfaleintest: nach 45 Minuten Retention von 40, 4% des Farbstoffes.

Galaktosebelastung: nach 3 Stunden 1, 56 g.

Die Gammaglobuline erhöhten sich auf 47, 0% bei 24% Albuminen. Bei einer BKS von 38/72 bestanden Temperaturen um 38°.

Wiederum trat erfreulich rasch eine Besserung ein unter Infusionen von 500 ccm Trbz. und 5 Einheiten Altinsulin und Vit. -B-Komplex und Vitamin C, unter einem Aminosäuregemisch, unter kleinen Dosen von Papaverin und unter Antibiotika. Der P. wurde deshalb am 18.11. zur operativen Versorgung seines Ascites in die Chir. Klinik verlegt. Dort wurden in die Bauchdecken 2 Drainageknöpfe eingenäht. Im Anschluß an die Operation kam es zur Ausbildung eines Erysipels, aber auch davon erholte sich der P. nach der Rückverlegung am 20.1.55 unter der bereits oben angeführten Behandlung. Die BKS betrug damals 6/18. Die Serumlabilitätsreaktionen ergaben:

Refr. 5, 84, Takata ++, Weltmann 8 KB, Thymol +++, Cadmium ++, Bilirubin: Spur/+. Im Urin: Urobilinogen Spur/+.

Das EKG zeigte einen Linkstyp, der Erregungsablauf im Ventrikel wich von der Norm ab. RR 125/90.

Der Ascites nahm weiterhin zu, so daß eine erneute Punktion vorgenommen werden mußte. Eine Funktion der Drainageknöpfe konnte auch in den folgenden Wochen nicht festgestellt werden. Um einem zu starken Eiweißverlust

vorzubeugen, wurden am 10. und 11.2. je 250 ccm Blut transfundiert. An den folgenden Tagen wurden die Infusionen wieder fortgesetzt. Durch Salyrgan wurde eine gute Ausschwemmung erreicht.

Anfang März ergab eine Kontrolle der Blut- und Urinbefunde folgende Werte: BKS: 22/46. Es bestand eine Anämie mit 66% Hämoglobin, 2 760 000 Ery, Farbe-Index 1,2, Leukozytose von 12 800.

Refr. 5,90, Takata +++, Weltmann 9 KB, Thymol  $\phi$ , Cadmium ++, Bilirubin: Spur/0,54 mg%.

Der Rest-N mit 22 mg% und die Harnsäure mit 1,5 mg% waren normal.

Der Kaliumspiegel betrug 14,2 mg%.

Im Urin: Bilirubin: Spur, Urobilin +, Urobilinogen +/-,

Sediment: Tripelphosphate und amorphe Phosphate, aber keine Leucin- und Tyrosinkristalle. Millonsche Probe +.

Der P. erhielt nun neben den Infusionen 5 Tage lang Bluttransfusionen zu je 100 ccm. Ab 9.3. wurden 200 mg Cortison und 25 mg ACTH gegeben. Ab 18.3. 100 mg Cortison und am 22. wurde es ganz abgesetzt. Das Befinden des P. wurde trotz dieser Therapie immer schlechter. Er hatte Verwirrungszustände, als deren Ursache punktförmige Blutungen im Gehirn angenommen wurden. Deshalb wurden sofort tägl. 2 Ampullen Vitamin K gegeben. Der Zustand des P. verschlechterte sich aber zusehends, er wurde apathisch und war nicht mehr ansprechbar. Nach der Absetzung des Cortison wurden zu den üblichen Infusionen weitere Herz- und Kreislaufmittel, sowie Vitamin K und Pervitin gegeben.

Die Liquoruntersuchung ergab:

12/3 Zellen, mehrere frische Ery, Kafka 1,7, Pandy opal.

Der P. war weiterhin nicht mehr ansprechbar, seine Ödeme nahmen zu. Die Atmung wurde ziemlich frequent. Eine Tachykardie, sowie ein stärkerer Pulsschlag in Verbindung mit Temperaturanstieg bis auf  $39,5^{\circ}$ , wurden als Folge einer hypostatischen Pneumonie gedeutet, an welcher der P. am 28.3. ad exitum kam.

Was die Ursache der Lebercirrhose angeht, so kommen laut Anamnese und den vorliegenden Befunden folgende Momente in Betracht: Zunächst eine Lues, dann die Salvarsankuren, eine Hepatitis, sowie als weiterer wichtiger ätiologischer Faktor eine Hypoproteinämie, die durch den Hungerzustand in der Gefangenschaft erklärt ist. Es fand sich nämlich bei der Sektion neben der atrophischen Lebercirrhose eine ausgeprägte Hämosiderose der Leber.

### B e u r t e i l u n g .

Zweimalige Besserung des Befindens bei schwerer Lebercirrhose: Das erstemal unter Leberschutztherapie und Cortiron lediglich subjektive, das zweitemal unter Leberschutztherapie, ACTH und Cortison auch objektive Besserung des Befundes. Die Gammaglobuline gingen von 41,40% auf 32,20% zurück. Beim dritten Klinikaufenthalt konnte selbst unter Cortison und ACTH neben allen anderen üblichen Therapiemaßnahmen der Exitus nicht verhindert werden.

Fall 4:

K. M. 41 Jahre Kartonarbeiter.

Klinik: 15. 1.55 bis 11. 3.55

3. 5.55 bis 7. 5.55

7.12.55 bis 18.12.55

Klin. Diagnose: Splenomegale Lebercirrhose mit Mark-  
hemmung (Hypogranulopoese und  
Thrombopenie).

F.A.: Der Vater des P. ist an Krebs gestorben.

E.A.: Nach seinen Angaben hatte der P. mit 10 Jahren Typhus, 1936 und 1943 blutige Dysenterie, 1942 Malaria. Im August und Oktober 1953 stand der P. wegen einer subakuten Enterocolitis in einer anderen Klinik in Behandlung. Dort wurden erstmals ein Milztumor (3 QF unter dem Rippenbogen) und eine Leukopenie von 1 600 festgestellt.

Seit Dezember 1954 seien die Beine des P. oftmals am Abend geschwollen gewesen, sein Leib habe erheblich an Umfang zugenommen und sei stark gebläht gewesen. Beim Treppensteigen und Bücken sei Lufthunger aufgetreten.

J.E.: Das Krankheitsbild des P. war gekennzeichnet durch eine enorme Milzschwellung (3 QF unter dem Rippenbogen, derb, grobhöckerig, nicht druckempfindlich), durch eine kleine Leber, die nicht tastbar war; weiterhin durch eine erhebliche Vermehrung der Gammaglobuline bei entsprechenden Veränderungen der Serumlabilitätsproben:

Takata ++ (+), Weltmann 8 KB, Thymol +++, Cadmium +;

ferner war der Zustand gekennzeichnet durch Oesophagusvaricen, durch eine Granulocytopenie von 2 300 bei deutlich zellarmem Mark ohne erkennbare Reifungshemmung der Granulopoese, durch Thrombopenie um 40 000 mit erheblicher Verlängerung der Blutungszeit und Blutgerinnungszeit und endlich durch den laparoskopischen Befund einer splenomegalen Lebercirrhose.

Neben der üblichen Lebertherapie wurde eine ACTH- und Cortisonkur unter gleichzeitigen Gaben von Vitamin K und hohen Dosen Antibiotika durchgeführt. Im ganzen wurden 1 500 mg Cortison und 400 mg ACTH gegeben. 14 Tage nach Abschluß der Kur fühlte sich der P. wesentlich besser. Die Blähung des Leibes war vollkommen verschwunden. Die Gammaglobuline waren von 37,0% auf 31,8% abgesunken. Ebenso besserten sich die Serumlabilitätsproben:

Takata ++, Weltmann 8 KB, Thymol +++, Cadmium (+).

Das Blutbild zeigte einen Anstieg der Leukocyten von 2 300 auf 3 600.

### B e u r t e i l u n g .

Ein Patient mit splenomegaler Lebercirrhose zeigte auf eine typische Lebertherapie und ACTH- und Cortisonbehandlung eine Hebung des subjektiven Befindens sowie eine leichte Besserung des Blutbildes und der Serumlabilitätsproben. Außerdem fielen die erhöhten Gammaglobuline von 37, 0% auf 31, 8% ab.

Fall 5:

H. F.

41 Jahre

Kaufmann

Klinik: 29.5.56 bis 23.7.56.

Klin. Diagnose: Cirrhosis hepatis.

F.A.: Unauffällig.

B.A.: Außer den üblichen Kinderkrankheiten war der P. nie ernstlich krank. Im April 1945 erlitt er eine Granatsplitterverletzung am rechten Oberschenkel, die eine sofortige Amputation notwendig machte, gleichzeitig eine Splitterverletzung am linken Unterschenkel. Diese Wunde fistelt jetzt wieder.

J.E.: Vor 3 bis 4 Monaten bemerkte der P. eine erhebliche Zunahme seines Leibesumfanges, ohne daß dabei Schmerzen aufgetreten wären. Er hatte keine Beschwerden beim Essen, kein Völlegefühl, kein Aufstoßen und kein Erbrechen. Da sein Leibesumfang immer mehr zunahm, suchte er seinen Hausarzt auf, der ihm Hepatosan mit Cholin verschrieb. Nach 6 Wochen wurde eine Blutuntersuchung vorgenommen, wobei angeblich eine Besserung festgestellt wurde. Doch durch Alkoholgenuß trat wieder eine Verschlechterung ein, so daß er in stationäre Behandlung aufgenommen werden mußte.

Der P. trinkt täglich 3 Schoppen Weißwein und raucht 8 - 10 Zigaretten. Stuhlgang: mehrmals täglich, aber ohne Durchfälle. Miktion: normal, Schlaf und Appetit: gut.

Der P. befindet sich in verhältnismäßig gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Es bestehen eine geringgradige ikterische Verfärbung und Eppingersche Sternchen am oberen Thorax und am Rücken.

Das Herz ist um 2 QF nach links verbreitert. Sehr leises Systolikum über allen Ostien.

Am Abdomen: deutlicher Umgehungskreislauf. Milz faustgroß, weich, unter dem Rippenbogen tastbar. Leber 4/4 QF von Hanot'schem Typ. Mäßiger Meteorismus und mäßiger Ascites. Röntgenologisch besteht kein Anhalt für schattengebende Gallensteine und Oesophagusvaricen.

Die Befunde im einzelnen:

Außer einer geringen Leukopenie von 5 100 ist das Blutbild normal.

BKS: 34/52.

Refr. 8,23, Takata ++ (+), Weltmann 8 KB, Thymol +++, Cadmium (+),

Bilirubin: direkt  $\emptyset$ , indirekt 0,42 mg%.

Im Urin: Urobilinogen (+).

Die Galaktosebelastung ergab eine Ausscheidung von 7,28 g. Die Elektrophorese zeigte eine Verminderung der Albumine von 31,6% und eine Vermehrung der Gammaglobuline auf 45,0%.

Die Therapie bestand in peroralen Gaben von Laevulose, Prohepar und Decholin, in Achromycingaben und Laevuloseinfusionen mit Vitamin-B-Komplex, Vitamin C und Synkavit. Darüber hinaus wurden insgesamt 1,8 g Cortison und 400 mg ACTH gegeben.

Unter dieser Behandlung trat eine objektive Besserung des Zustandsbildes ein: Refr. 6,72, Takata ++ (+), Weltmann 7 1/2 KB, Thymol ++, Cadmium +, Bilirubin: verzögert / 0,66 mg%.

Im Urin: Urobilinogen: Spur.

Vor allem besserten sich die Elektrophoresewerte: Die Albumine stiegen nämlich von 31,6% auf 40,0% an, während die Gammaglobuline von 45,0% auf 38,0% abfielen.

#### B e u r t e i l u n g .

Bei einem Patienten mit Lebercirrhose, der neben einer Leberschutztherapie ACTH und Cortison erhielt, wurden nach der Behandlung die Serumlabilitätsproben etwas weniger pathologisch. Vor allem aber zeigte sich ein Anstieg der verminderten Albumine und ein Rückgang der vermehrten Gammaglobuline.

Fall 6:

H. H.

28 Jahre

Kraftfahrer

Klinik: 27.2.56 bis 18.6.56  
25.6.56 bis 28.6.56

Klin. Diagnose: Schwere chronisch rezidivierende  
Hepatitis. Typ der schweren chronischen  
Entzündung. Lebercirrhose.

F.A.: Ohne Besonderheiten.

H.A.: Als Kind hatte der P. Masern, Mumps und Diphtherie und mit 8 Jahren  
eine eitrige Mandelentzündung. Sonst ist er nie ernstlich krank gewesen.

A.E.: Im Jahre 1948 hatte der P. eine typische Hepatitis epidemica mit  
Appetitlosigkeit, Druck unter dem rechten Rippenbogen, Gelbfärbung der  
Skleren und der Haut und Milzvergrößerung zu überstehen. Er lag damals  
6 Wochen im Bett und hielt strenge, fettfreie Diät. 1953 wiederholte sich  
eine solche Leberentzündung unter den gleichen Symptomen. Nach dieser  
zweiten Gelbsucht wurde der P. nie mehr ganz blaß. Eine gewisse Appetitlo-  
sigkeit blieb bestehen, vor allem aber eine Abneigung gegen Fett. Temperatu-  
ren oder Schmerzen nennenswerten Ausmaßes waren nicht vorhanden. Die Haare  
gingen allmählich aus, vor allem auch jene in den Achselhöhlen und an der  
Brust. Der P. schwitzte viel mehr als früher, ermüdete leicht und war leichter  
psychisch erregbar. 1956 stellte sich eine neue Gelbsucht, wiederum mit  
Appetitlosigkeit und enormer Müdigkeit, ein. Der P. wurde im Krankenhaus  
behandelt, u. a. mit Prohepar, aber ohne durchschlagenden Erfolg. Bei der  
Einlieferung in unsere Klinik hatte der P. eine erhebliche Leber- und Milz-  
schwellung (Leber 3/4 QF, mäßig derb, gewölbt; Milz 4 QF unter dem Rippen-  
bogen, stark gewölbt und gespannt). Es bestand ein Subikterus: Das Bilirubin  
war im Serum direkt positiv, indirekt 0,78 mg%. Die Senkung war auf 125/135  
erhöht und gehörte dem Typ der Sofortsenkung an. Eine Granulocytopenie mit  
2150 Leukocyten, von denen 54% der lymphatischen Reihe angehörten, eine  
geringgradige normochrome Anämie, eine ungewöhnliche Vermehrung der  
gesamten Eiweißkörper auf 12 g%, bestimmt mit Hilfe des Refraktometers und  
der Kjeldahl'schen Methode, weiterhin eine ganz außergewöhnliche Gamma-  
globulinvermehrung auf 57,4% bei schmalbasigem Gammaband, mit Takata  
+++, Thymol ++++ und einem Weltmann von 10 KB, endlich eine Senkung des  
Gesamtcholesterins auf 138 mg% und des Cholesterinesters auf 50 mg% ver-

vollständig... das beschriebene Krankheitsbild der schweren chronischen Entzündung.

Die Ursache dieser chronischen Entzündung war nun zu klären: Eine Endocarditis fand sich nicht; wiederholte Blutaussaaten blieben immer steril. Die Gallenblase füllte und entleerte sich in normaler Weise, die A - Galle war steril. In der B - Galle wuchsen nach Anreicherung Stäbchen von der Coli-gruppe. Eine Cholangitis chronica konnte also eben noch mit Mühe, aber ohne überzeugende Symptomatik angenommen werden. Die Galaktosebelastung ergab eine Ausscheidung von 1,63 g nach 4 Stunden.

Cystin und Leucin wurden nicht vermehrt ausgeschieden. Die Millonsche Reaktion blieb immer negativ. Eine haemolytische Tendenz konnte nicht nachgewiesen werden. Alle Serumagglutinationen auf Typhus, Paratyphus und Bang verliefen negativ.

Bei der Laparoskopie fand sich eine vergrößerte Leber mit höckeriger, cirrho-seartig verfärbter Oberfläche. Bei der histologischen Untersuchung ergab sich das Bild einer Lebercirrhose.

Der P. wurde zunächst mit antibiotischen Stößen, mit Vitamingemischen, insbesondere mit medizinischer Hefe, mit Calcium zur Entzündungsdämpfung, mit Vitamin K, mit Laevulosedauertropfinfusionen und mit Hepsan behandelt. Der Erfolg war gering: Lediglich die Senkung ging auf 90/120 zurück und die Gesamteiweißkörper sanken auf 9,82 g% ab.

Daraufhin wurden Cortison und ACTH in folgender Menge verabreicht: Cortison 2 500 mg und ACTH 500 mg.

Der Effekt war ganz erstaunlich:

Die Gesamteiweißkörper gingen auf 7,02 g% zurück. Die Gammaglobuline sanken rapide auf 44,0% ab. Das Serumcholesterin normalisierte sich. Auch die Leukocyten kehrten zu normalen Werten zurück. Leber und Milz des P. waren allerdings noch immer vergrößert, sein Allgemeinbefinden aber war ausgezeichnet. Er hatte praktisch keine Beschwerden mehr und nahm 10 kg an Gewicht zu.

Die Nachuntersuchung einen Monat später ergab, daß diese Besserung angehalten hatte:

Zwar war die Milz des Kranken noch erheblich vergrößert (3 QF unter dem Rippenbogen) und auch die Leber war noch als mäßig bis mittelschwer vergrößert zu bezeichnen (2/3; glatt, kaum derb). Aber die einzelnen Leber-

funktionsproben, so die Serumlabilitätsreaktionen, die Elektrophorese, die Bestimmung der Gallenfarbstoffe in Serum und Urin und die Galaktosebelastung zeigten eindeutig, daß die Leberfunktion des P. wieder weitgehend normalisiert war. Die Gammaglobuline waren noch auf 28,0% vermehrt, die Weltmann'sche Reaktion betrug noch 7 1/2 KB, und die Thymolprobe war noch +++, die Takatareaktion war dagegen bereits negativ. Der P. befand sich in einem ausgezeichneten Kräfte- und Ernährungszustand.

#### B e u r t e i l u n g .

Der Krankheitszustand eines Patienten mit schwerer Lebercirrhose wurde durch die übliche Lebertherapie kaum beeinflußt. Erst nach einer ACTH-Cortison-Behandlung stellte sich neben einer Hebung des körperlichen Befindens eine beachtliche Besserung der stark pathologischen Serumlabilitätsreaktionen ein und der Cholesterinspiegel im Serum normalisierte sich. Vor allem imponierte der Abfall der stark vermehrten Gammaglobuline von 57,4% auf 28,0%.

Fall 7:

N. J. 33 Jahre Beamter

Klinik: 6.10.53 bis 25.11.53  
12.12.53 bis 16.12.53  
12. 1.54 bis 27. 1.54.

Klin. Diagnose: Cholangitische Lebercirrhose.  
Zustand nach Cholecystektomie.

F.A.: Ohne Besonderheiten:

E.A.: An Kinderkrankheiten Diphtherie und Mumps ohne Komplikationen. 1922 - 28 häufig Anginen, die nach dem 18. Lebensjahr für 10 Jahre verschwanden und erst nach Klimawechsel - der P. übersiedelte aus der Tschechoslowakei nach München - 1951 und 1952 wieder auftraten.

Im Jahre 1954 hatte der P. flüchtige, von Gelenk zu Gelenk springende Schmerzen, im ganzen ohne Schwellung, Rötung oder Hitze der betroffenen Gelenke, auch ohne Fieber einhergehend. Längere Bettruhe war niemals notwendig. Rezidive solch flüchtiger Gelenkschmerzen stellten sich nahezu jedes Jahr zu Beginn der kalten Witterung ein.

J.E.: Im Februar 1953 bemerkte der P. eine ihm unerklärliche, anhaltende Müdigkeit. Er hatte gleichzeitig wenig Appetit und einen faden Geschmack im Munde. Der Zustand dauerte in dieser Weise einen Monat an. Dann endlich ging der P. zum Arzt. Dieser fand eine Lebervergrößerung (Leber 2 QF unter dem Rippenbogen), eine positive Aldehydprobe im Urin, eine BKS von 10/24, aber keinen manifesten Ikterus.

Unter einer Behandlung mit Prohepar, Hepanovin, Laevaloral, Vitamin-B-Komplex und heißfeuchten Leibwickeln, wie auch mit Diät und mit Hilfe von Nikotin- und Alkoholentzug wurde eine recht deutliche subjektive und objektive Besserung erzielt, die ein halbes Jahr anhielt.

Ende 1953 überfielen den P. wiederum starke Müdigkeit, Appetitlosigkeit, saures Aufstoßen und diesmal auch ein Druckgefühl in der Magengegend. Der Urin wurde richtiggehend bierbraun, der Stuhl hellgelb bis weißlich und leicht durchfällig. In diesem Zustand kam der P. erstmals in unsere Klinik. Die damaligen Befunde:

BKS: 62/96, Refr. 8,17, Takata ++ (+), Weltmann 9 KB, Cadmium +, Thymol ++++. Bilirubin: Spur/1,0 mg%.

Bei der D - Sonde geringer Gallenblasenreflex, im Sediment massenhaft

*Bacterium coli.*

Bei der Galaktosebelastung nach 4 Stunden 4,4 g Ausscheidung.

Die Magensäurewerte waren normal.

Wegen der chronischen Cholangitis wurde bei dem P. eine Cholecystektomie vorgenommen. Bei der Operation wurden keine Steine gefunden. Eine T - Drainage wurde durchgeführt. Nach der Operation waren die gesamten Leberfunktionsproben wesentlich gebessert:

BKS: 46/85, Refr. 8, 23, Takata + (+), Weltmann 7 KB, Thymol +++, Cadmium +, keine Bilirubinvermehrung im Urin und im Serum.

Kältealdehyd im Urin negativ. Galaktosebelastung: nach 4 Stunden 3,28 g Ausscheidung.

Nach dieser Operation fühlte sich der P. ein Jahr lang wohl. Anfang Dezember 1945 fühlte er wieder Übelkeit, unglaubliche Müdigkeit, Appetitlosigkeit und reichliches Aufstoßen. Nachdem er draußen 6 Wochen lang wegen dieser Beschwerden behandelt worden war, ohne daß eine Besserung erzielt worden wäre und nachdem außerdem komplizierend abendliche, subfebrile Temperaturen auftraten, kam der P. wieder in die Klinik. Diesmal war er subiktisch und bot das Vollbild einer cirrhosis hepatis mit Leber- und Milzvergrößerung:

BKS: 15/28, Takata ++ (+), Weltmann 9 KB, Thymol +++++, Cadmium +, Bilirubin im Serum: Spur/ (+), im Urin etwas Bilirubin und Kältealdehyd +. Bei der Duodenalsonde wurden diesmal keine Bakterien gefunden. Die Diastase in Blut und Urin war wie immer normal.

Bei der Galaktosebelastung wurden nun nach 4 Stunden 7,2 g ausgeschieden. Die Elektrophorese ergab einen Albuminwert von 38,5% bei 44,0% Gammaglobulinen.

Die Behandlung bestand in hohen Dosen Supracillin gegen die Cholangitis, in Papaverin und Buscopan, Vitamin-B-Komplex und Vita nin C. Die Leber wurde unterstützt mit Dextropur, täglichen Trbz.-Infusionen mit MEL (enthaltend: 100 mg Cholin und 100 mg Methionin). Ferner wurden insgesamt 1 525 mg Cortison und 500 mg ACTH gegeben, letzteres um eine reaktive Dämpfung der Nebenniere zu kompensieren. Unter der Cortisonbehandlung besserte sich das subjektive Befinden des P. überraschend schnell und die Serumlabilitätsproben näherten sich mehr und mehr der Norm:

Refr. 8,11, Takata ++, Cadmium +, Weltmann 8 KB, Bilirubin: Spur/0,14 mg%. Die BKS war mit 33/67 immer noch beschleunigt. Ebenso besserten sich die Elektrophoresewerte, vor allem was die Gammaglobuline angeht,

die von 44, 0% auf 34, 4% absanken.

Das Befinden des P. blieb auch für die nächsten 2 Jahre hin befriedigend. Allerdings erhielt er laufend, teils während kurzer Klinikaufenthalte, teils ambulant, eine typische Leberschutztherapie, Spasmolytica und Antibiotika; außerdem unterzog er sich mehrmals einer ACTH-Cortisonkur. Zuletzt erhielt er wiederholt Depot-Cortison. Eine Kontrolle der Serumlabilitätsproben am 4. 7. 1956 ergab:

Takata  $\phi$ , Thymol ++, Cadmium  $\phi$ , Weltmann 7 1/4 KB. Bilirubin im Serum: 0, 37 mg%. Die Elektrophorese ergab einen normalen Albuminspiegel von 51, 6%, die Gammaglobuline waren mit 26, 5% nur noch wenig erhöht.

Das Allgemeinbefinden des P. war gut.

### B e u r t e i l u n g .

Der Patient, der an wiederholten cholangitischen Schüben litt, zeigte auf eine Cholecystektomie hin nur eine vorübergehende Besserung. Nach Wiederaufnahme in die Klinik wurde eine ausgeprägte Lebercirrhose festgestellt. Unter Leberschutztherapie und unter ACTH und Cortison besserten sich neben dem subjektiven Befinden auch die Serumlabilitätsreaktionen und die Elektrophoresewerte in beachtlichem Ausmaß. Der Zustand des Patienten hielt sich über 2 Jahre lang auf dieser Höhe. Während dieser Zeit stand er unter regelmäßiger Leberschutzbehandlung und erhielt wiederholt ACTH und Cortison.

Über die therapeutische Wirksamkeit von ACTH und Cortison beim L e b e r - k o m a bestehen - ebenso wie über die Ergebnisse bei der Cirrhose - verschiedene Meinungen, je nachdem, ob die Autoren günstige oder nachteilige Erfahrungen sammeln konnten.

KALK u. WILDHIRT (24) berichteten 1954, daß nach v. Domarus das Leberkoma früher nahezu immer tödlich verlief. Von ihren 62 behandelten Fällen (36 im Praekoma, 26 im Koma) konnten alle Patienten mit Praekoma aus der akuten Lebensgefahr befreit werden, während von den 26 Kranken mit Koma 13 (= 50%) starben. Dieser gegenüber der früheren Sterblichkeit zweifellos große Fortschritt wurde durch folgende Therapie erreicht:

1. Diätische Beschränkung der Eiweißzufuhr, dafür Kohlehydratdiät.
2. Einlegung einer Duodenaldauersonde zur kontinuierlichen Absaugung des Duodenalsaftes um die toxischen Zerfallsprodukte der Leberzellen aus dem Körper zu entfernen.
3. Eine sofortige Infusionsbehandlung mit einer Lösung, die sich folgendermaßen zusammensetzt:  
2 - 3 Ampullen Laevocholin, 1 - 2 Ampullen Laevosan,  
5 - 10 ccm Pancortex, 1 Ampulle Vitamin-B-Komplex,  
0,5 - 1 ccm Pervitin aufgefüllt auf 500 ccm mit  
Tutofusin oder Sterofundin.
4. Nach Bedarf Kreislaufmittel und bei Erregungszuständen Scopolamin.

Durch Umfragen stellten die Autoren fest, daß mit dieser Therapie von 1950 - 53 mehr als 200 Kranke aus dem Leberkoma gerettet worden sind. Bei 5 Kranken, welche Rückfälle erlitten, war es möglich, sie durch diese Behandlung wiederholt aus dem Koma zu befreien.

Von der Verwendung von Cortison und ACTH raten die Verfasser ab. Sie hatten erlebt, daß dadurch Cirrhotiker ins Koma gebracht wurden. Außerdem führten diese Hormone zur Gefahr der Hypokaliämie.

WILDHIRT (50) berichtete 1956 noch einmal über die guten Ergebnisse der angeführten Behandlungsweise mit welcher 50% seiner Komafälle, dazu alle Praekomafälle, gerettet werden konnten. Von den akuten Leberdystrophien bei Hepatitis epidemica allein verstarben nur 2 Patienten. Dabei betrug die Gesamtzahl der behandelten Fälle - wie schon oben berichtet - 62 Kranke.

Sie ist inzwischen auf 100 angestiegen, wobei auch nur die Koma- und Praekomafälle berücksichtigt sind, nicht dagegen alle schweren Hepatitisfälle ohne deutliche Komazeichen. Wenn man Cortison bei akuter Hepatitis anwendet, was WILDHIRT (50) für nicht zweckmäßig hält, so dürfe man nicht versäumen, bei drohender Komagefahr die oben genannte Infusionsbehandlung zu beginnen, denn es sei nicht zu erwarten, daß man mit Cortison das drohende Koma verhindern, oder ein manifestes Koma durchbrechen könne.

SIEDE (44) stellte 1955 ebenfalls fest, daß die Prognose des Leberkomas bis in die jüngste Zeit als infaust zu betrachten war. Seine eigenen guten Behandlungsergebnisse lassen sich folgendermaßen darstellen:

|                               | Zahl | Koma überwunden | verstorben |
|-------------------------------|------|-----------------|------------|
| Virushepatitis:               | 53   | 43              | 10         |
| Leberdystrophie: <sup>+</sup> | 24   | 12              | 12         |
| Lebercirrhose:                | 18   | 2               | 16         |

(<sup>+</sup> meist aus einer Hepatitis entstanden).

Die besten Ergebnisse konnte SIEDE (44) erzielen, wenn zur Komabehandlung eine perorale Dauertropfinfusion, die 1-3 Liter einer 5%igen Invertzuckerlösung mit Zusatz von 20 - 25 g eines Gemisches essentieller Aminosäuren, Vitamin-B-Komplex, 12 gamma Vitamin-B-12 und 2 - 4 g Cholin enthielt, mit einer intravenösen Tropfinfusion, bestehend aus 80 - 150 g Dextrose oder Laevulose, 2 - 6 g Cholin, 2 Ampullen Vitamin-B-Komplex, 30 gamma Vitamin-B-12, Vitamin K in 1 000 - 2 000 ccm Tutofusin kombiniert worden war. Bei einigen Fällen wurde zusätzlich Nebennierenrinden-Gesamtextrakt gegeben. Falls eine Virusätiologie anzunehmen war, wurden 1 - 2 g Aureomycin verabreicht.

Die Prognose des Leberkomas ist nach den Erfahrungen des Autors wesentlich vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und vom Alter des Patienten abhängig. Sie bessert sich bei frühzeitigem Einsetzen der Therapie und verschlechtert sich mit zunehmendem Alter.

Die Gabe von Cortison konnte bei den letal ausgehenden Komafällen diesen Verlauf nicht aufhalten.

Auch HEILMEYER, SCHMID u. KÜHN (18) und EVANS, SPRINZ u. NELSON (15) sind der Meinung, daß der Wert der Hormontherapie bei praekomatösen und komatösen Fällen zumindest zweifelhaft ist. Letztere berichteten über

6 derartige Fälle, die mit Cortison und ACTH behandelt wurden und dennoch starben.

HANGER u. Mitarb. (59), die bei schwerster akuter Hepatitis mit Komagefahr noch Besserungen durch ACTH sahen, stellten darüber hinaus fest, daß bei Komafällen infolge chronischer Hepatitis ACTH vollkommen versage.

Auch SKLAR u. YOUNG (67) konnten bei keinem ihrer Fälle auch nur vorübergehend einen nennenswerten Erfolg feststellen. Sogar eine Hebung der Stimmungslage und des Appetits blieben aus. Sie behandelten 10 Patienten mit fortgeschrittener portaler Cirrhose neben der üblichen Therapie mit Antibiotika und großen Dosen ACTH (300-4800 mg intramuskulär) und gleichzeitig bei 2 Fällen mit 900-1125 mg Cortison intramuskulär und 1 Fall mit 160 mg Hydrocortison intravenös. 5 Patienten waren schon bei Beginn der Therapie komatös, 3 Fälle praekomatös und 2 Fälle waren noch klar bei Bewußtsein, wiesen aber schon bei der üblichen Behandlung eine deutliche Verschlechterung auf. Bei keinem der Fälle ließ sich der deletäre Verlauf vermeiden. Nach 2 bis 39 Tagen trat bei allen 10 Kranken der Tod ein.

Derart ungünstige Erfahrungen mit der Corticotherapie, wie sie eben dargestellt worden sind, hatten die folgenden Autoren nicht:

DUCCI u. KATZ (12) berichteten 1952 über 2 schwere Hepatitisfälle, die nach 48stündigem tiefem Koma mit hohen Dosen Cortison in Verbindung mit Terramycin und Aureomycin und bei einem Fall zusätzlich mit ACTH behandelt worden sind. Es kam zu einer überraschenden Besserung des Zustandes und beide Patienten genasen. Bei späteren Kontrolluntersuchungen ergaben sich bioptisch und blutchemisch normale Befunde. 3 weitere Patienten starben trotz gleicher Therapie nach einem 3 - 4 Wochen bestehenden Ikterus im Koma bzw. an Haematemesis. Nach Ansicht der Verfasser erlangen die beiden ersten Beobachtungen besonderes Gewicht durch die Tatsache, daß Erholungen nach einem 2 Tage anhaltenden hepatischen Koma zu den extremen Seltenheiten gehören.

1953 veröffentlichten ROSKAM u. van CAUWENBERGE (65) die Krankengeschichte eines Falles von Ikterus gravis, der durch Cortison geheilt wurde. Der komatöse Patient mit allen klinischen Zeichen eines Leberkomas erhielt die routinemäßige Therapie in Kombination mit Terramycin. Der Erfolg blieb aus. Als der Kranke jedoch 300 mg Cortison in einer Injektion erhielt, die in fallenden Dosen die nächsten Tage wiederholt wurde, gingen die bedrohli-

chen Symptome rasch zurück und der Kranke wurde geheilt. Die Verfasser verfügen nur über diesen einen günstig verlaufenen Fall und gestehen, daß dieser allein noch nichts beweise.

Aber auch RODINO u. ADAME (64) berichteten im gleichen Jahr über einen Fall mit günstigem Ausgang. Bei einer Patientin mit einer Gallensteinanamnese trat ein komatöser Zustand mit den blutchemischen Werten einer schweren Leberparenchymschädigung auf. Sie erhielt alle 6 Stunden 25 mg ACTH, Terramycin und einen Vitamin-"Cocktail" nach Latner. Daraufhin bildete sich das Koma zurück und die blutchemischen Werte besserten sich.

Ebenso konnte CAUCHIE (56) über günstige Ergebnisse berichten. Er behandelte 5 Fälle von Leberkoma mit Cortison (50 - 200 mg täglich) und zum Teil auch mit ACTH (25 mg tägl.) Im einen Fall handelte es sich um ein Koma, das im Anschluß an eine akute Hepatitis entstanden war. Die übrigen Patienten hatten schon längere Zeit vorher an einer Lebercirrhose gelitten. Die Wirkung war besonders beim ersten Fall ausgezeichnet, bei dem es zur Dauerheilung kam. Bei den übrigen Kranken trat eine Besserung nur vorübergehend ein und verschwand kürzere oder längere Zeit nach der Behandlung. Die Flockungstests normalisierten sich nur beim ersten Patienten. In einigen Fällen stiegen der Blutzucker, der Blutharnstoff und das Serumcholesterin an. Nachdem der Zustand aller Kranken hoffnungslos war, bezeichnet der Verfasser die therapeutische Wirkung von Cortison und ACTH mit Einschränkung als günstig.

TEICHMANN u. GEIGER (68) berichteten über 5 Fälle mit Leberkoma. Bei einem Patienten mit Hepatitis epidemica trat am 8. Tag der Behandlung ein Leberkoma auf, das mit Cholin und Methionin vergeblich behandelt wurde. Erst nachdem am 4. Tag zweimal 6 mg ACTH und an den nächsten folgenden Tagen je 25 mg ACTH verabreicht worden waren, wurde der Patient wieder ansprechbar. Das tiefe Koma hatte 36 Stunden lang gedauert. Nach Beseitigung der Komagefahr wurde ACTH abgesetzt. Nach 6 Tagen trat allerdings ein Ascites auf und nach weiteren 3 Tagen wieder ein Koma, das am 7. Tag mit 25 mg ACTH und Penicillin behandelt wurde. Nach dreitägiger derartiger Therapie schwand das Koma, ACTH wurde aber noch einen Monat lang weiterhin gegeben, zuerst täglich, später jeden zweiten Tag. Der Ascites und die Bilirubinvermehrung verschwanden, die Leberfunktionsproben blieben aber noch stark pathologisch. Der Patient wurde in der Zwischenzeit entlassen, zeigte aber bei einer Nachuntersuchung das Bild einer posthepatitischen

Cirrhose mit splenomegalen Markhemmung. Unter ACTH sanken die Gammaglobuline von 29,1% auf 26,0%. Bei einer späteren Nachkontrolle betrugen sie 24,5%. Bei 2 weiteren Fällen von drohendem Leberkoma bei Hepatitis epidemica, die einen Gammaglobulinspiegel von 50,3% bzw. 31,1% zeigten, konnte die Komagefahr ebenfalls mit ACTH gut beeinflußt werden. Zwei weitere Fälle von komatöser Hepatitis epidemica verstarben allerdings trotz der ACTH-Behandlung.

Einen weiteren Beitrag über die vorteilhafte Wirkung von Cortison bei drohendem hepatischem Koma lieferte FEIEREIS (16): Eine 55jährige Patientin mit Hepatitis wurde mit Diät, Bettruhe und Wärmeanwendung behandelt. Das Serumbilirubin stieg jedoch innerhalb von 14 Tagen auf 33 mg% und schließlich auf 44 mg%. Der Cholesterinspiegel betrug 116 mg%. Trotz täglicher Infusionen von Glukose, Laevulose, Vitaminen und Cholin-Methionin verschlechterte sich der Zustand weiterhin. Der Stuhl wurde acholisch, oft trat Erbrechen auf. Das Bilirubin blieb 4 - 5 Wochen lang unverändert. Starke Ödeme und eine cholämische Nephrose komplizierten das Bild. Der psychische Zustand der Kranken verschlechterte sich zusehends. Sie war zeitweise stark benommen; später trat Amnesie auf. In diesem Zustand wurde mit einer Cortisonbehandlung begonnen, die sich über 10 Tage erstreckte. Insgesamt wurden 1 100 mg Cortison und noch für einige Tage je 10 - 20 mg ACTH gegeben. Nach 2 Tagen schon stellte sich eine Färbung des Stuhles ein und das Bilirubin fiel nach 5 Tagen auf 30 mg%. Eine Diurese setzte ein, erreichte ihren Höhepunkt aber erst nach Absetzen von Cortison. Allmählich trat eine vollständige Sanierung aller Befunde ein. Auch nach einem halben Jahr war kein pathologischer Befund zu erheben. Die Patientin erlangte ihre volle Arbeitsfähigkeit wieder. Der Verlauf zeigt nach Ansicht des Verfassers, daß mit großer Wahrscheinlichkeit durch Cortison ein deletärer Ausgang verhütet wurde. Die entscheidende Wendung der sehr schweren Hepatitis epidemica mit Praekoma stand ja in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Cortisontherapie.

LEBON u. GELIN (63) empfehlen bei akuter Leberatrophie große Dosen von 500 mg Cortison während der ersten 24 - 40 Stunden kombiniert mit Antibiotica, vor allem Terramycin in hoher Dosierung, sowie Vitaminen.

ALEXANDER u. PORTER (1) halten Gaben von ACTH und gleichzeitige Verabreichung von Natriumglutaminat in solchen Fällen für günstig.

ROUQUES (39) gibt bei Leberkoma neben Antibioticis, Glutaminsäure und

Vitaminen Cortison (300 mg, 200 mg und später 50 - 100 mg). Mit dieser Therapie gelangen ihm Erweckungen aus tiefem Koma. Die Kranken wurden ansprechbar und die Reflexe kehrten zurück. Die Leberteste, die zuvor stark positiv waren, gingen langsam zur Norm zurück.

Analog den verschiedenen Erfahrungen der zitierten Autoren zeigen auch die nun folgenden Krankengeschichten aus der II. Med. Klinik München die stark voneinander abweichenden Ergebnisse der Cortisontherapie bei den einzelnen Fällen von Leberkoma. Über die Ursachen der unterschiedlichen Behandlungsergebnisse werden wir uns an anderer Stelle noch auseinandersetzen müssen. Die Krankengeschichten im einzelnen:

Fall 8:

B. A.

44 Jahre

Hausfrau

Klinik: 1.12.53 bis 2.12.53

Klin. Diagnose: Leberkoma.

Die P. wurde in komatösem Zustand in die Klinik eingeliefert. Ihre Tochter gab an, daß sie seit einem Jahr gelb gewesen sei. Im August 1953 war sie bereits in einer anderen Klinik wegen eines Coma hepaticum behandelt worden. Die P. befand sich in gutem Ernährungs- und stark reduziertem Allgemeinzustand. Wegen des schweren Krankheitsbildes konnte kein ausführlicher Befund erhoben werden.

Haut und Skleren waren stark gelblich verfärbt. Dies sprach im Verein mit der vertieften großen Atmung und der fast ununterbrochenen Bewußtlosigkeit für ein Leberkoma nach einer Lebercirrhose. Diese wurde auch durch die Eiweißlabilitätsproben bestätigt:

BKS: 55/70, Refr. 5,9 Takata +++, Thymol ++, Cadmium (+), Weltmann 9 KB, Serumbilirubin + (+), Rest-N 60 mg%, Harnstoff 81 mg%; RR 60/50; der Puls war klein und beschleunigt.

Die Therapie bestand in Dauertropfinfusionen großer Mengen physiologischer Traubenzuckerlösung, Vitamin B, C und K, Pancortex und 200 mg Cortison intramuskulär. Zur Kräftigung des Herzens wurde morgens und abends 1/8 bzw. 1/4 mg Strophanthin gegeben.

Trotz dieser Behandlung verschlechterte sich der Allgemeinzustand der P. zusehends und sie kam bereits am 2. Tag des Klinikaufenthaltes ad exitum.

B e u r t e i l u n g .

Es handelte sich um ein Coma hepaticum nach einer Lebercirrhose - die durch Obduktion bestätigt wurde - dessen tödlicher Ausgang durch die übliche Therapie und auch durch Cortison nicht verhindert werden konnte.

Fall 9:

J. J.

27 Jahre

ohne Beruf

Klinik: 27.3.55 bis 2.4.55

Klin. Diagnose: Mitralvitium, akute Dekompensation,  
akute Leberdystrophie.

F. A.: Ohne Besonderheiten.

E. A.: Keine ernstlichen Kinderkrankheiten. Anfangs Oktober 1949 fühlte der P. sich erstmals müde und abgeschlagen. Es handelte sich bei ihm um ein kombiniertes Mitralvitium, das im Oktober 1949 zu einer Embolie mit Halbseitentaparese rechts und Sprachstörung führte.

J. E.: Mitte März 1955 hatte er sich wegen eines grippalen Infektes zu Bett legen müssen. Er fühlte sich schlecht und hatte starken Husten. Dann traten auch Appetitlosigkeit und Erbrechen auf.

Bei der Einweisung bestand das Bild einer schweren Herzdekompensation mit Lungen- und Leberstauung und Orthopnoe; außerdem ein Ikterus, der in den folgenden Tagen immer stärker wurde. Das Herz war nach beiden Seiten vergrößert, mitral konfiguriert; auskultatorisch bestand ein Galopprrhythmus. Die Leber war etwa 2 1/2 QF unter dem Rippenbogen tastbar, weich, die Milz nicht palpabel.

Im EKG fanden sich Veränderungen, die einen Rechtstyp mit Vorhofschädigung und einen inkompletten Rechtsblock anzeigten. Im rechten Lungenunterfeld waren Verdichtungen zu erkennen, die das Ausmaß der übrigen Stauungszeichen überschritten und als peribronchiale Infiltrationen anzusehen waren. Die Blutchemie sprach mit einem Refr. 8,17, Rest-N 82 mg%, Harnsäure 7,2 mg%, Takata + (+), Thymol ++, Cadmium  $\phi$ , Weltmann 8 KB, Bilirubin: +/3, 1 mg% und einem Kaliumwert von 22,7 mg% für einen erheblichen Leberschaden. Urobilin war +, Urobilinogen ebenfalls in der Kälte +; auch Eiweiß war im Urin vorhanden. Das Sediment war jedoch o.B.

BKS: 12/34, bei normalem rotem Blutbild 19 500 Leukocyten, davon 19% Stabkernige, 74% Segmentkernige, 4% Lymphocyten und 3% Monocyten. Die Pulsfrequenz war mit 110 - 120 immer sehr hoch, RR 110/85.

Trotz sofortiger Therapie mit Strophantin-Cordalin, Supracillin, später Achromycin, Litrison, Laevulose, Pancortex und Campolon verschlechterte sich der Zustand laufend, wobei der Ikterus immer mehr in den Vordergrund trat.

Nach 3 Tagen war mit dem typischen erdigen Geruch, einem Gesamtcholesterin von 65 mg% bei nicht mehr ablesbarem Esterwert und den Serumlabilitätsproben: Takata ++, Thymol +++, Cadmium ++, Weltmann 8 KB, Bilirubin: +++/9,1 mg% die Entwicklung einer akuten Leberdystrophie klar erkennbar. Die Behandlung wurde auf Cortison (200 mg) plus ACTH, Docigramm und Laevohepan erweitert, doch konnte der rapide Zusammenbruch der Leberfunktion damit nicht aufgehalten werden. Der P. kam am 2.4.55 im Leberkoma ad exitum.

### B e u r t e i l u n g .

Es handelte sich um ein offenbar schon seit mindestens 1949 bestehendes Mitralklappenversagen und um eine akute Leberdystrophie unbekannter Genese, vielleicht auf der Basis einer infektiösen Hepatitis bei gleichzeitiger Herzdekompensation. Der tödliche Ausgang im Leberkoma konnte auch durch Erweiterung der Therapie auf Cortison und ACTH nicht verhindert werden.

Fall 10:

P. J.

40 Jahre

Schlosser

Klinik: 11.11.55 bis 27.5.56

Klin. Diagnose: Kombiniertes Mitralklappenversagen, schwere Dekompensation, rezidivierende Hepatitis epidemica bei kardialer Stauungsleber. Subakute gelbe Leberatrophie.

Im Jahre 1932 hatte die Erkrankung des P. mit einem schweren, akuten Gelenkrheumatismus begonnen. Seit 1953 war er schwer kardial dekompensiert. 1954 wurde in der Klinik ein kombiniertes Mitralklappenversagen festgestellt. Nach den Untersuchungen mit der Herzsonde war die Mitralklappenstenose nicht überwiegend. Nachdem der P. immer erneut dekompensierte und fünf Mal ins Lungenödem verfallen war, wurde er im Sommer 1955 operiert, wobei eine Klappensprengung mit dem Finger vorgenommen wurde. Der P. war daraufhin einige Monate leidlich kompensiert. Dann begann sich ganz allmählich die Mitralklappenstenose erneut zu schließen. Seit 1954 war bei dem P. eine Cirrhose cardiaca mit Ascites wechselnden Ausmaßes vorhanden. Die Leberfunktionsproben waren dabei alle normal. Im November 1955 bekam der P. eine Hepatitis epidemica, die immer wieder rezidierte. Die Stauung im portalen Kreislauf war dabei nur geringgradig, aber Hämorrhoiden und Oesophagusvarizen waren stark ausgeprägt. Jetzt wurden auch die Leberfunktionsproben pathologisch. Trotz laufender Behandlung mit Leberextrakten, Laevulose und Vitaminen kam es zu immer neuen Rezidiven. Schließlich wurde der P. praekomatös. Jetzt erhielt er Cortison, ACTH und Laevuloseinfusionen. Leider ließ die Wirkung auf sich warten. Nach dreitägiger Cortisontherapie kam es zu einer Aufhellung im Sensorium des praekomatösen P. Er erlag dann aber plötzlich einer profusen Blutung aus einer Oesophagusvarice ins Mediastinum hinein, wie bei der Sektion festgestellt worden konnte.

B e u r t e i l u n g .

Ein Patient mit einer Cirrhose cardiaca, hervorgerufen durch ein schwer dekompensiertes, kombiniertes Mitralklappenversagen, geriet nach wiederholt rezidivierenden Hepatitiden, trotz laufender Leberschutztherapie, ins Prækoma. Nach dreitägiger zusätzlicher ACTH-Cortison-Therapie kam es zu einer Aufhellung im Sensorium des praekomatösen Patienten. Er erlag dann aber einer plötzlichen Blutung aus einer Oesophagusvarice.

Fall 11:

H. L.

62 Jahre

Angestellter

Klinik: 20.11.53 bis 21.1.54

Klin. Diagnose: Lebercirrhose bei Cholelithiasis und  
chronischer Cholangitis. Leberkoma.

F. A.: Keine familiäre Belastung.

E. A.: Die ersten heftigen Beschwerden bekam der P. im Jahre 1938, mit 47 Jahren also. Er hatte damals Appetitlosigkeit, Druck im Oberbauch und Widerwillen gegen Fett. Koiken bestanden nicht. Über Temperaturen ist nichts bekannt. Die Magenschmerzen steigerten sich unter Schweißausbrüchen Anfang Oktober 1938 sehr stark. Der P. wurde operiert und der Magen zu zwei Dritteln reseziert. Es bleibt also retrospektiv unklar, ob damals eine Gallenblasenaffektion oder wirklich eine Magenaffektion vorlag. Im Jahre 1952 bekam der P. kolikartige Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, gleichzeitig war er appetitlos, hatte Völlegefühl und abendliche Temperaturen um 38<sup>0</sup>. Eine flüchtige Gelbsucht trat auf. Die gesamte Krankheitsdauer betrug 6 Wochen.

Der P. ist mäßiger Raucher, aber schwerer Trinker. Seit 30 Jahren nimmt er im Durchschnitt täglich 4 Liter Bier zu sich. Geschlechtskrankheiten sind nicht bekannt.

J. E.: Im Oktober 1953 bemerkte der P. eine Zunahme seines Leibesumfanges. Nach einigen Wochen gesellte sich eine symptomarme Gelbsucht hinzu. Bei der Klinikaufnahme machte er einen mäßig abgemagerten, entkräfteten Gesamteindruck. Es bestand ein riesiger Ascites mit einem vorwiegend kranialen caput medusae sowie Orophagusvaricen und Hämorrhoiden. Eine Bauchglatze und Hanot'sche Sternchen vervollständigten das Bild der Leberhrrhose. Nach Ascitespunktion wurde die Leber nur mäßig vergrößert gefunden. Sie überragte bei tiefer Inspiration den Rippenbogen in der MCL kaum, in der ML um 2 - 3 QF. Ihre Konsistenz war derb. Mächtige Milzvergrößerung. Zur Frage der kardialen Funktion: Das Herz ist quergelagert und wohl schon mäßig links verbreitert. Das EKG zeigt eine QRS-Verbreiterung in V<sub>5-6</sub>. Die T-Zacken sind in dieser Ableitung mangelhaft ausgebildet. Eine kardi-ale Stauung konnte im kleinen Kreislauf nicht nachgewiesen werden. Ihr Vorhandensein im großen Kreislauf war schwer zu beurteilen, da ja die portale Stauung führend war.

Die Leberfunktion war folgendermaßen gekennzeichnet:

Takata ++ (+), Weltmann 7 1/2 KB, Cadmium ++, Bilirubin: Spur/0,45 mg%. Die Prothrombinzeit erreichte 17,5 sec (Index 60). Rest-N und Harnsäure im Serum waren normal. Im Urin wurden Gallenfarbstoffe nicht ausgeschieden, ebenso wurden keine Leucin- und Thyrosinkristalle gefunden. Die Milion'sche Probe war negativ.

Eine mäßige normochrome Anämie bei normalem weißem Blutbild und einer BKS von 35/75 vervollständigten das Bild.

Es stand also wenige Tage nach der stationären Aufnahme des P. die Diagnose Lebercirrhose fest. Ein mächtiger Ascites führte zur Ergänzungsbezeichnung "dekompensierte Lebercirrhose". Der portale Hochdruck wurde als bedeutend angesehen, da die Zeichen des Umgehungskreislaufes sehr ausgeprägt waren. Ein Herzmuskelschaden leichten bis mittelschweren Grades war gesichert und verschlimmerte das gesamte Krankheitsbild durch die hinzukommende kardi-ale Stauung.

Was die Ursache der Lebercirrhose angeht, so ergeben sich aus der Anamnese und den Befunden drei Möglichkeiten: leichte bis mittelschwere kardi-ale Dekompensation mit Stauung; drei Jahre sichere Cholangitis mit flüchtigem Ikterus drei Jahre vor Auftreten der Cirrhose mit Verdacht auf Cholelithiasis; Alkoholabusus schweren Grades.

Ob zur Zeit der stationären Behandlung eine Cholangitis noch eine Rolle spielte, war nicht eindeutig zu entscheiden. Eine Gelbsucht und Temperaturen bestanden nicht. Die Gallenblase zeigte bei der Leeraufnahme keine Steinschatten, füllte sich aber nicht. Eine D-Sonde konnte wegen der Oesophagusvarizen nicht durchgeführt werden. Die BKS von 35/75 war allein nicht beweisend für das Vorliegen einer Cholangitis. Es ergab sich so folgende vorläufige Diagnose:

Dekompensierte Lebercirrhose bei Alkoholabusus und starkem Verdacht auf chronische Cholangitis und Cholecystitis, bei Cholelithiasis und mäßiger bis mittelschwerer Herzdekompensation.

Die Behandlung fuhr von vornherein auf verschiedenen Geleisen:

Als ausgesprochene Leberzellschutztherapie wurden Panaminon 3 mal 1 Eßlöffel, Methionin 3 mal eine Tablette täglich à 500 mg und Vitamin A (täglich 1 Ampulle Arovit) wie auch Vitamin-B-Komplex und Vitamin C verabreicht. Traubenzucker wurde ad libidum dazugegeben. Ab 5.12. erhielt der P. Vitamin K (2 Ampullen Synkavit täglich). Der Prothrombinindex hatte vorher 60 betragen. Ab 26.11. erhielt er in dreitägigen Abständen Trauben-

zuckerinfusionen je 500 ccm des 10%igen Traubenzuckers zusammen mit 2 g Cholinchlorat. Ab 5.12. bekam er täglich Infusionen, jetzt ohne Cholinchlorat. Trotz dieser Behandlung geriet der P. zweimal in einen praekoma-tösen Zustand mit Schläfrigkeit, Bewußtseinstörung und enormer Gewichtszunahme. Beide Male wurden ACTH und Cortison gegeben - der ACTH-Test hatte eine normale Nebennierenrinde ergeben - und zwar in folgender Dosierung:

In den ersten 3 Tagen 200 mg Cortison und 40 mg ACTH täglich, dann 5 Tage lang täglich 100 mg Cortison und 20 mg ACTH, dann 5 Tage lang 50 mg Cortison und 10 mg ACTH und absteigend auf 5 mg Cortison über 40, 30, 20, 10, 5 und bei 5 mg verharrend über längere Zeit.

Beide Male war die Besserung überraschend: Der P. kam in beiden Fällen für einige Tage aus dem komatösen Zustand heraus und war völlig klar. Leider verfiel er ein drittes Mal ins Koma und zwar besonders schwer (Leucinkristalle im Urin, aber keine Thyrosinkristalle, die Millon'sche Reaktion im Urin +, Rest-N-Steigerung auf 64 mg%, Harnsäuresteigerung auf 4,3 mg%, dabei Cholesterin mit 216/107 mg% normal). Diesmal war jede Therapie vergebens.

#### B e u r t e i l u n g .

Zweimal sichere Aufhellung eines beginnenden, aber schon deutlichen Leberkomas bei gesicherter schwerer Lebercirrhose, unter Cortison- und ACTH-Behandlung. Ein anderes Therapeutikum kommt als Ursache nicht in Frage, da die übliche Therapie vorher und während der Zeit des Komats immer gleich war. Von einer wirklichen Besserung aber kann nicht gesprochen werden, denn wenige Wochen nach Absetzen von Cortison und ACTH geriet der Patient zum dritten Mal ins Koma und konnte diesmal auch durch Cortison nicht befreit werden.

#### Fall 12:

Nach dem mündlichen Bericht der behandelnden Ärzte wurde ein etwa 20jähriger Patient, der nach einer Trinitrotoluolvergiftung in ein Leberkoma verfiel, mit ACTH und Cortison behandelt. Nach dreitägigem tiefem Koma erholte er sich unter dieser Therapie wieder und konnte nach einiger Zeit vollständig genesen die Klinik verlassen.

### Wirkungsmechanismus von Cortison und ACTH.

Bisher hatten wir uns mit den objektiven Auswirkungen von Cortison und ACTH auf Leberkrankheiten befaßt und die Veränderungen registriert, die durch diese Hormone verursacht werden. Auf welche Weise aber greift die besprochene Therapie in die gestörten Leberfunktionen ein? Wie ist ihr Wirkungsmodus? Darüber sind die Ansichten genau so geteilt, wie in der für die Klinik wichtigen Frage, ob man die Leberparenchymerkrankungen überhaupt mit jenen Mitteln behandeln dürfe oder nicht.

Wie wir uns den günstigen Einfluß von Cortison bei der Hepatitis vorzustellen haben, läßt sich bis jetzt nicht endgültig beantworten.

EVANS, SPRINZ u. NELSON (15) stellen eine direkte Einwirkung des Hormons auf das Virus oder einen Eingriff in die Beziehungen zwischen Virus und Wirtszelle zur Debatte. RIFKIN u. Mitarb. (36) vermuten eine Hemmung der Bildung überschüssiger Antikörper und sehen die Wirkung dieser Hormone in einer Stimulation des Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsels. Der glykogenetische Effekt von ACTH und Cortison auf die Leber beruht sowohl auf einer verstärkten Glykoneogenie aus glykoplastischen Aminosäuren als auch auf einer Hemmung des Glykogenumsatzes durch eine Aktivitätsminderung der Leberphosphorylase. Diese Anschauungen werden auch von INGLE (21), LÖRGREN (32), SIEDEK (45) und von LAMBERT u. Mitarb. (30) geteilt. Ebenso äußert sich WYCHGRAM (52), der bei Rheumatikern unter ACTH-Einwirkung einen Anstieg des Leberglykogens sah, während der Gesamteiweißgehalt infolge einer Globulinverminderung absinkt, die Albuminwerte aber unverändert bleiben. Nach ZOECKLER (53) steigen jedoch - wie berichtet - die Albuminwerte unter Cortison an, woraus auf eine Besserung des gestörten Eiweißhaushaltes der Leber geschlossen wird.

Nach HEILMEYER, SCHMID u. KÜHN (18) ist auch der entgiftende Einfluß des Hormons zu berücksichtigen. Er zeigt sich im schnellen Rückgang der toxischen Erscheinungen, einer Besserung der Kreislauffunktion und des Appetits. Vor allem die Anregung des Appetits wird auch von fast allen anderen Autoren hervorgehoben. Sie ist sehr zu begrüßen, weil eine ausreichende Ernährung einen der besten Leberschutzfaktoren darstellt. (KALK (23)).

Neben diesem antitoxischen Effekt entfaltet Cortison - wie die Autoren weiter ausführen - auch eine entzündungshemmende Wirkung. Das ergeben die vor und nach Abschluß der Behandlung gewonnenen Leberpunktate. Schon wenige

Tage nach dem Einsetzen der Therapie ist das histologische Bild ein ganz anderes geworden. Die Veränderungen betreffen vor allem die mesenchymalen entzündlichen Vorgänge - also das periportale Ödem, die zelligen Infiltrate im periportalen Feld und vor allem die Wucherung und Aktivierung der Kupfferschen Sternzellen. Diese Gewebsreaktionen bilden sich unter der Hormontherapie in einem Umfang zurück, wie es sonst bei unbehandelten oder anders behandelten Hepatitiden erst nach Wochen oder Monaten zu sehen ist. Gewöhnlich überdauern ja gerade die entzündlichen Veränderungen bei der Hepatitis das klinische Krankheitsbild oft um Monate, wie AXENFELD u. BRASS (4) und auch KÜHN (29) feststellen konnten.

Der Abfall des Serumbilirubins scheint nun mit der Rückbildung der akut entzündlichen Veränderungen etwa parallel zu gehen. Daraus ergeben sich gewisse Rückschlüsse auf die Ikterusgenese bei der Hepatitis. Nach KÜHN (29) wird die Gelbsucht offenbar durch die mesenchymalen Veränderungen zumindest mitverursacht bzw. unterhalten. Vermutlich werden dadurch die empfindlichen praekapillaren Gallengänge durch das entzündliche Ödem und die Infiltrate im periportalen Bindegewebe komprimiert, oder in ihrer Permeabilität geschädigt. Dadurch wird die Kontinuität zwischen dem intralobulären und periportalen gallenableitenden System unterbrochen und die Galle strömt in die periportalen Lymphbahnen ab, von wo aus sie über den ductus thoracicus ins Blut übertritt. Wenn die entzündliche Reaktion im periportalen Bindegewebe abklingt, so kann die Galle wieder normal abfließen. - So ließe sich vielleicht das von allen Autoren geschilderte rasche Absinken des Serumbilirubins bei der Hepatitis erklären, da - wie gesagt - die entzündlichen Reaktionen im portobiliären Feld unter ACTH und Cortison besonders schnell zurückgehen und dadurch die mechanische Gallensperre aufgehoben wird.

Man muß aber wahrscheinlich dem Cortison auch einen unmittelbaren Effekt auf die Leberparenchymzelle einräumen.

PATTERSON u. Mitarb. (35) hatten nämlich nach intravenöser und intraduodenaler Verabreichung von Cortison (50 - 100 mg) einen echten choleretischen Effekt beobachtet, der sowohl in der Zunahme der Gallenmenge als auch im Anstieg des Bilirubins in der Galle zum Ausdruck kam. Die Beobachtung war auch an Versuchspersonen zu machen, deren Gallenblase nicht funktionierte, ist also von der Tätigkeit dieses Organs unabhängig. Die Verfasser erklären damit die gute Wirkung des Cortison bei Leberkrankheiten, bei denen durch seinen Einfluß eine Senkung des Serumbilirubins erreicht wird.

Eine andere, allerdings hypothetische Deutung der günstigen Wirkung von

Cortison und ACTH bei Leberzellschädigung glaubt BASTENIE (6) geben zu können: Es ist bekannt, daß bei Leberkrankheiten der Eiweiß-, der Zucker- und der Fettstoffwechsel gestört sind. Das trifft auch besonders auf die Cirrhose zu. Die Verminderung der Harnstoffproduktion kommt in einem Absinken des Blutharnstoffs zum Ausdruck. Der Blutzucker ist erniedrigt, ebenso der Cholesterinspiegel. Gerade entgegengesetzte Wirkungen - und damit vielleicht einen therapeutischen Effekt - entfalten Cortison und ACTH: Der Eiweißabbau wird beschleunigt und die Desaminierung gefördert. Infolge einer Glykoneogenese aus nicht kohlehydrathaltigem Material steigt unter Einwirkung der Glykocorticoide der Blutzuckerspiegel an. Schließlich wird auch das Seruncholesterin vermehrt.

Wie man sich jene Anregung der Neubildung von Glykogen aus Eiweiß vorstellen könnte, geht aus einer Arbeit von TUCHMANN-DUPLESSIS (48) hervor: Dabei spielt der Antagonismus zwischen dem somatotropen Hormon (STH) und dem corticotropen Hormon (ACTH) eine besondere Rolle. Während nämlich das STH das Wachstum anregt und die Eiweißassimilation vermehrt, wirkt das ACTH der Proteinassimilation entgegen und fördert damit indirekt die Glykoneogenese - welche unter Glykocorticoideinfluß zu Ende geführt wird - und begünstigt damit die Anhäufung des als Schutzfaktors bedeutsamen Glykogens in der Leber.

Bevor wir uns dem vermutlichen Wirkungsmechanismus des Cortison beim Leberkoma zuwenden, interessiert uns der Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der Komatherapie sowohl unter ACTH und Cortison als auch mit anderen Mitteln:

WILDHIRT (50) konnte zeigen, daß das Leberkoma kein einheitliches Krankheitsbild ist, sondern ein funktioneller Zusammenbruch, der in jedem Stadium der verschiedensten Lebererkrankungen auftreten kann. So richtet sich die Prognose naturgemäß nach dem zugrundeliegenden Leberleiden. Ein im Verlauf einer Lebercirrhose auftretendes Koma, sei es durch einen akuten dystrophischen Schub, sei es nach einer Oesophagusvaricenblutung oder nach einem groben Diätfehler, hat erklärlicherweise eine schlechtere Prognose als ein Koma im Verlaufe einer akuten Hepatitis. Die wichtigste Frage ist, ob noch genügend funktionstüchtiges Leberparenchym erhalten bleibt oder nicht. Aber selbst das ist nicht immer ausschlaggebend; denn es besteht keineswegs Übereinstimmung zwischen dem Ausmaß der in der Leber histologisch gefundenen Nekrosen und

der Schwere des Komas oder zwischen Restparenchym und Genesung. Es gibt Fälle, bei denen man einige Wochen nach Überwindung des Komas keine Reste von Nekrosen mehr findet, bei denen es also durch die Therapie entweder zu einer restitutio ad integrum gekommen ist oder bei denen die Komaursache mutmaßlich in einer Blockade von Fermentsystemen zu suchen ist. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß PATTERSON u. Mitarb. (35) neben dem bereits erwähnten choleretischen Effekt des Cortison auch eine erhöhte Fermentproduktion nach Cortisongaben beobachten konnten. Es wäre denkbar, daß Cortison die "Fermentblockade" mit beseitigen hilft und auf diese Weise vielleicht Anteil hat an der Abwendung eines deletären Verlaufes.

Wir dürfen nicht erwarten, daß die dargestellten mutmaßlichen Wirkungsmechanismen einem so komplexen Geschehen, wie es die Leberfunktion ist, auch nur annähernd gerecht werden könnte. Letztlich wissen wir immer noch nicht genau, auf welche Weise Cortison eine Besserung gestörter Leberfunktionen herbeiführen kann. So ist es durchaus noch offen, ob die Wirkung nicht wenigstens teilweise auf der Dämpfung einer schweren Entzündung beruht. Cortison bewirkt ja bei anderen Krankheiten, die mit einer schweren chronischen Entzündung, einem Anstieg der Gammaglobuline und mit pathologischen Serumlabilitätsreaktionen einhergehen, ebenfalls eine Hebung des Allgemeinzustandes verbunden mit Besserung der Serumlabilitätsproben und einer oft weitgehenden Normalisierung der Elektrophoresewerte. Diese Beobachtungen lassen sich durch die Erfahrungen mehrerer Autoren belegen:

EFFERSØE (14) untersuchte die Serumeiweißwerte bei 15 Patienten mit verschiedenen Krankheiten nach ACTH-Cortison-Therapie. Er fand 10 - 20 Tage nach Behandlungsbeginn ein Absinken der Eiweißwerte im Globulinbereich, besonders wenn ein günstiger klinischer Effekt vorlag.

OLHAGEN (34) studierte das Verhalten der elektrophoretischen Eiweißfraktionen im Plasma von 11 Patienten mit rheumatischen und anderen Erkrankungen unter Einwirkung von ACTH und Cortison. Er fand, daß es bei chronischer Polyarthrits unter ACTH einige Tage nach Einsetzen der klinischen Besserung zu einem Absinken der erhöhten Beta- und Gammaglobulinwerte und des Fibrinogens kommt. Kurz darauf fallen auch die erhöhten Alpha-2-Globuline ab und die verminderten Albumine steigen an. Das Gesamteiweiß sinkt auf subnormale Werte, was vermutlich durch die auftretende Hydrämie bedingt ist. Cortison verhält sich nach den Beobachtungen des Autors im

Prinzip gleich, aber der Effekt tritt nicht so prompt ein und der Abfall des Gesamteiweißes fehlt.

LAYANI u. Mitarb. (31) stellten fest, daß bei rheumatischen Erkrankungen nach ACTH-Behandlung ein Anstieg der Albumine und ein Abfall der Alpha- und besonders der Gammaglobuline zu beobachten waren.

SCALABRINO u. TANSINI (41) sahen bei 15 Rheumatikern fast ausnahmslos einen Anstieg des Gesamtcholesterins nach Cortison. Bei zwei Rheumatikern kam es unter der gleichen Therapie zu einer geringen Zunahme der Serum-eiweißkörper und zwar in der Hauptsache der Albumine.

WISENBAUGH (51) berichtete über einen Fall von Rheumatismus, der auf Cortisonbehandlung ausgezeichnet reagierte, so daß es im Eiweißbild zu einem Anstieg der vorher auf 29,9% erniedrigten Albumine bis auf 52,4% bei entsprechender Normalisierungstendenz der übrigen Fraktionen kam. Ein Fall von Colitis ulcerosa zeigte nach ACTH-Gaben eine erhebliche Besserung der pathologischen Eiweißfraktionen.

GREENMAN u. Mitarb. (17) stellten bei ihren Fällen von rheumatischer Carditis fest, daß im Beginn der Krankheit die Werte für Cholesterin und Albumine niedrig, für Globuline hoch lagen. Das Gesamteiweiß war dabei nicht signifikant verändert. Im Laufe einer Cortisontherapie stiegen die Albumine an und die Globuline fielen ab.

Entsprechende Ergebnisse bieten auch zwei eigene Fälle, über die jetzt berichtet werden soll:

Fall 13:

R. G.

51 Jahre

Metzgermeister

Klinik: 21.3.55 bis 17.5.55

Klin. Diagnose: Fragliche amyotrophische Lateral-  
sklerose, Feltz-Syndrom.

F. A.: Ohne Besonderheiten.

E. A.: Als Kind Masern. Der P. hatte seit 1920 häufig Mandelentzündung verschiedener Schweregrade, fühlte sich aber sonst immer wohl.

J. E.: Vor 1 1/2 Jahren bemerkte der P. Schmerzen in beiden Schultern ohne Fieberanstieg und ohne Rötung der Gelenke. Die Schmerzen wurden so heftig, daß er die Arme nicht mehr über die Wagrechte heben konnte. Etwa 3 Monate später wurden auch die Kniegelenke befallen, die allmählich anschwellten. In den folgenden Monaten kamen die Ellenbogen- und Fingergelenke, schließlich auch die Handgelenke an die Reihe. Zu dieser Zeit fiel dem P. die Kraftlosigkeit seiner Arme besonders auf, so daß er gezwungen war, deswegen seinen Beruf aufzugeben, den er ungeachtet der Schmerzen bis dahin ausgeübt hatte. Die zunehmende Abmagerung im Schulterbereich und an den Händen erklärte sich der P. mit der Tatsache seines Nichtarbeitens. In der Folgezeit bildeten sich in beiden Kniekehlen hühnereigroße, elastische Geschwülste aus, desgleichen in der Nähe der Ellenbogengelenke. Eine Zunahme der nervösen Erregbarkeit und ein Gewichtsverlust von 35 Pfund begleiteten das Krankheitsbild. Der Appetit ließ nach, ohne daß der P. Oberbauchbeschwerden gehabt hätte. Stuhlgang und Wasserlassen waren einwandfrei. Der P. litt an einem Feltz-Syndrom, gekennzeichnet durch generalisierte Gelenkschwellungen ohne wesentliche frischentzündliche Zeichen an den Gelenken, durch eine Milzvergrößerung (2 QF), durch kastaniengroße Lymphadenome am rechten Ellenbogen, durch eine erhebliche Gammaglobulinvermehrung von 30% bei einem Refraktometerwert von 8,06, durch multiple Werte für das Cholesterin (150/76), durch eine BKS von 60/94 und eine Acrodermatitis atrophicans chronica. Eine Leukopenie von 3 800 bei mäßiger Linksverschiebung fügte sich in das gesamte Bild ein.

Von vornherein fiel darüber hinaus eine erhebliche Atrophie der Schultermuskulatur, der Unterarm- und Handmuskulatur, wie auch der Unterschenkel- und Fußmuskulatur auf. Diese Atrophie stand jedoch in einem Mißverhältnis zum Ausmaß der Bewegungseinschränkung der Gelenke. So waren die Schul-

tergelenke frei beweglich und doch hatte die Atrophie am musculus deltoideus, am m. supra et infra spinam, aber auch am m. teres maior und am m. serratus recht krasse Ausmaße erreicht. Die physiologischen Reflexe waren dabei alle seitengleich auslösbar. Die Patellarsehnenreflexe waren sicher verbreitert, bei den Achillessehnenreflexen ergab sich beiderseits ein erschöpfbarer Klonus, sonstige Zeichen einer Spastik waren aber nicht vorhanden. Sensibilitätsstörungen bestanden keine. Die Zunge streckte der P. konstant leicht nach links abweichend heraus. Sie zeigte aber keine Atrophie. Faszikulationen wurden nirgends beobachtet. Bei der galvanischen und auch faradischen Untersuchung traten keine typischen Entartungsreaktionen auf. Im Elektromyogramm ergab sich bei der Ableitung mit Nadelelektroden ein Verdacht auf Innervationsstörung im Vorderhorn- bzw. Vorderwurzelbereich. Eine Wiederholung der Untersuchung nach einigen Monaten war eindeutig. Bei der Lumbalpunktion ergab sich eine mäßige Vermehrung des Gesamteiweißes nach Kafka bei normaler Zellzahl und bei einer Mastixkurve, die bei Linkslagerung bis zu III reichte. Diese spärlichen Befunde reichten nicht aus, die Vermutungsdia gnose einer amyotrophischen Lateralsklerose zu bestätigen. Es sei noch betont, daß röntgenologisch die Knochenkonturen und -strukturen einwandfrei waren.

Die chronisch entzündeten Tonsillen wurden bei dem P. unter Supracillin-schutz entfernt. Weiterhin wurden Natrium salicylicum, Pyramidon und schließlich Cortison und ACTH verabreicht, insgesamt 1 200 mg Cortison und 300 mg ACTH. Der P. wurde so zweifellos erheblich gebessert. Auffällig ist, daß die Elektrophorese, die in den Wochen vor der Hormontherapie 34% Albumine und 30% Gammaglobuline ergab, eine Woche nach Abschluß der Cortisonbehandlung mit 48% Albuminen und 22,95% Gammaglobulinen normal ausfiel.

### B e u r t e i l u n g .

Ein Patient mit Felty-Syndrom zeigte auf ACTH-Cortison-Therapie eine Normalisierung seiner Elektrophoresewerte mit Rückgang der Gammaglobuline und Anstieg der Albumine.

Fall 14:

H. H.

37 Jahre

Metzger

Klinik: 14.5.54 bis 5.7.54

Klin. Diagnose: Allgemeine Gelenkankylose bei schwerster  
sekundär chronischer Polyarthritidis  
rheumatica.

F. A.: Unauffällig.

E. A.: Kinderkrankheiten sind dem P. nicht bekannt.

J. E.: Der P. kam im Zustand einer grotesken Versteifung, die auf einen sekundär chronischen Gelenkrheumatismus zurückging, in die Klinik. Aus der Vorgeschichte geht hervor, daß der P. die ersten rheumatischen Beschwerden im Jahre 1947 während schwerer körperlicher Arbeit in einem russischen Kriegsgefangenenlager bekam. Er mußte damals in eiskaltem Wasser stehend arbeiten. Zunächst waren die Knie entzündet mit Schwellung und Rötung der Gelenke, später traten auch Fieber und Schweißausbrüche auf. Erst ab Dezember 1947 stellten sich dann Schmerzen und Rötungen auch an anderen Gelenken ein. Halsentzündungen oder andere Infekte gingen dem Krankheitsgeschehen nicht voraus, jedenfalls nicht mit Wissen des P. Nach etlichen Behandlungsversuchen, u.a. mit heißem Sand, Pyramidon und mit Irgapyrin resignierte der P. schließlich und blieb zu Hause liegen, wobei es dann unter fürchterlichen Schmerzen zu den jetzt bestehenden Versteifungen kam. Seit die Versteifung vollständig geworden ist, ist der P. schmerzfrei.

Die Atrophien und Dystrophien im Bereich der Knochen sind dabei sehr schwer. Die Nierenfunktion war bei Kontrollen des Urins, des Blutdrucks, des Augenhintergrundes, des Rest-N und der Harnsäure im Serum, intakt.

Von Seiten des Herzens fiel lediglich eine Dauertachycardie auf. Das Herz war dabei nicht verbreitert, eine Stauung konnte nicht nachgewiesen werden; im EKG war nichts Krankhaftes vorhanden.

Überraschend war der Ausfall der Elektrophorese und der Serumlabilitätsreaktionen:

Refr. 9,22 Takata ++, Weltmann 7 KB, Thymol ++, Cadmium +.

Die Elektrophorese ergab eine starke Vermehrung der Gammaglobuline auf 38,48% bei einer Verminderung der Albumine auf 36,50%. Das Cholesterin im Serum war mit 118/40 mg% stark erniedrigt. Die Zuckerbelastung nach Staub-Traugott ergab das Vorliegen eines latenten Diabetes, der 2. Zucker-

gipfel stieg sogar bis auf 245 mg% an. Das Blutbild zeigte nichts Besonderes. Es war also das Syndrom der schweren chronischen Entzündung geradezu in klassischer Form gegeben.

Auf Grund aller genannten Befunde und bei Fehlen eines noch faßbaren bakteriellen Infektes wurde therapeutisch so vorgegangen, daß zunächst 250 mg Cortison, dann 200 mg, nach 3 Tagen 100 mg und nach 6 Tagen täglich 25 mg Cortison und 25 mg ACTH verabreicht wurden. Die Gesamtdosis betrug 2 000 mg Cortison und 700 mg ACTH.

Unter dieser Behandlung - dazu gelegentlich 1 Ampulle Irgapyrin - begannen die Gelenke des P. allmählich an Beweglichkeit zu gewinnen. Die Fortschritte waren angesichts des furchtbaren Gesamtzustandes des P. doch erfreulich und beachtenswert. Am erstaunlichsten war, daß sich die Serumeiweißwerte samt den Serumlabilitätsreaktionen und den Cholesterinwerten im Serum nahezu normalisierten. So waren nach der Cortisonbehandlung bei einem Gesamteiweiß von 6,3 g% die Albumine mit 53,0% und die Gammaglobuline mit 25,5% zu normalen Werten zurückgekehrt.

#### B e u r t e i l u n g .

Ein Patient mit schwersten Gelenkversteifungen, die von einer sekundär chronischen Polyarthrits rheumatica herrührten, zeigte nach ACTH-Cortison-Therapie eine bessere Beweglichkeit seiner Gelenke. Überraschenderweise normalisierten sich die Cholesterinwerte und die Serumlabilitätsproben nahezu völlig. Am auffälligsten war, daß die Gammaglobuline nach der Behandlung von 38,48% auf 25,5% absanken und die Albumine von 36,5% auf 53% anstiegen.

Die Wirkung des Cortisons ist also unspezifisch und es greift - wenn man nach den geschilderten Beispielen urteilen darf - nicht nur bei Leberkrankheiten in die Serumeiweißverhältnisse des Körpers ein: Wir sahen ja, daß die Gammaglobuline auch beim Syndrom der schweren chronischen Entzündung zum Rückgang gebracht werden. Wie wir bereits einleitend gesagt haben, wandern in der Elektrophorese die Antikörper mit den Gammaglobulinen. Diese wiederum sind bei Leberparenchymkrankheiten u n d bei schweren chronischen Entzündungen gewöhnlich stark vermehrt.

Wir wissen also jetzt folgendes:

1. Cortison wirkt bei akuten Entzündungen entzündungsdämpfend.
2. Es führt bei chronischen Entzündungen unter Zurückdrängung der Gammaglobuline zu Besserungen des Zustandes, die allerdings nur vorübergehend sind und keine echten Heilungen darstellen.
3. Cortison senkt auch bei Leberparenchymerkrankungen die Gammaglobuline und vermag ein Leberkoma aufzuheben.

Es bleibt also die Frage offen, ob die Leberparenchymerkrankungen nicht ihrem Wesen nach vielleicht selber chronische Entzündungen darstellen, so daß die Ursachen der Cortisonerfolge wenigstens teilweise in der Dämpfung einer schweren Entzündung zu suchen sind; in einer unspezifischen Wirkung also, die sich auch bei schweren Entzündungen anderer Genese einstellt, wie wir an Hand von Literaturhinweisen und eigenen Krankengeschichten zeigen konnten.

### Zusammenfassung .

In der vorliegenden Arbeit wird über die ACTH-Cortison-Behandlung der Leberkrankheiten an Hand von Literatur und eigenen Fällen berichtet:

1. Hinweise auf die physiologische Wirkung dieser Hormone.
2. Auswirkungen bei der Hepatitis: Besserung des Allgemeinbefindens, Abfall des Serumbilirubins, Dämpfung der Entzündung mit Abbremsung der mesenchymalen Reaktion. Eine Krankengeschichte.
3. Ergebnisse bei der Cirrhose: Oft Hebung des subjektiven Befindens und Besserung der Serumlabilitätsproben und der Elektrophoresewerte: vor allem Rückgang der Gammaglobuline und Anstieg der Albumine im Serum. 6 Krankengeschichten.
4. Wirkung beim Leberkoma: Oft deutliche Aufhellung eines beginnenden oder auch bereits ausgeprägten Leberkomas, teilweise sogar mit Dauerheilungen. 5 Krankengeschichten.
5. Diskussion der mutmaßlichen Wirkungsmechanismen von Cortison und ACTH: Wahrscheinlich ist die Besserung des Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsels bei gleichzeitiger Steigerung der Ausscheidungsfähigkeit für Gallenfarbstoffe für die günstige Wirkung verantwortlich.
6. Hinweis auf die Tatsache, daß die angeführten Veränderungen der Serumeiweißverhältnisse einen unspezifischen Effekt des Cortison darstellen: Der Rückgang der Gammaglobuline, der Anstieg der Albumine und die Normalisierungstendenz der Serumlabilitätsreaktionen finden sich auch bei anderen Krankheiten, namentlich bei schweren chronischen Entzündungen. 2 Krankengeschichten.
7. Der Wirkungsmechanismus des Cortison läßt sich deswegen vielleicht so deuten, daß er wenigstens teilweise auch bei Leberparenchymerkrankungen auf der Dämpfung einer schweren Entzündung beruht.

Literaturverzeichnis.

1. Alexander, Jack W., Porter, Chas. E.:  
The treatment of a patient with intravenous sodium glutamate and ACTH.  
Gastroenterology 26, 926-929 (1954).
2. Altermann, K. and Ahmad, N.D.:  
Cortisone and liver function.  
Lancet, 264/I, 71-73 (1953).
3. Antopol, William:  
Anatomic changes produced in mice with excessive doses of cortisone. (17648)  
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 73, 262-265 (1950).
4. Axenfeld, H., Brass, K.:  
Über das postikterische Stadium, rezidivierende, chronische und anikterische Verlaufsformen der Hepatitis epidemica.  
Frankf. Zschr. Path. 59, 281-338 (1948).
5. Barr, Fagraeus, Good, McMaster:  
Agammaglobulinämie.  
Die Medizinische 20, 773-777 (1956).
6. Bastenie, P.A.:  
Cortisone et foie. Hypothèse concernant le mécanisme thérapeutique de la cortisone dans la défaillance hépatique grave.  
Acta gastroenterol. belg. 18, 25-31 (1955).
7. Bickel, Georges:  
L'hormone hypophysaire surrénale-corticotrope (ACTH) et ses applications thérapeutiques.  
La Presse Médicale 58/59, 1007-1010 (1950).
8. Büchler, H.:  
Über Cortisonindikationen.  
Schweiz. Med. Wschr. 85/2, 25-28 (1955).
9. Colbert, James W., Holland, James F., Heissler, Ivan and Knowlton, M.:  
The use of ACTH in acute viral hepatitis.  
New England J. Med. 245, 172-177 (1951).

10. Delemenaere, L. et Wieme, R.J.:  
Données expérimentales concernant l'influence de la cortisone sur le métabolisme hépatique.  
*Acta gastro-enterol. belg.* 15, 830-844 (1952).
11. Diengott, Daniel and Ungar, Henry:  
Effect of cortisone on carbon tetrachloride cirrhosis in rats.  
*Arch. Path.* 58, 449-454 (1955).
12. Ducci, Hector and Katz, Ricardo:  
Cortisone, ACTH and antibiotics in fulminant hepatitis.  
*Gastroenterology* 21, 357-374 (1952).
13. Ducci, Hector and Katz, Ricardo:  
Treatment of acute hepatitis with cortisone and antibiotics.  
*Gastroenterology* 29, 381-390 (1955).
14. Effersøe, P.:  
Effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone on serum proteins in various diseases.  
A preliminary report.  
*Scand. J. Clin. a. Laborat. Invest.* 2, 265-270 (1950).
15. Evans, Alfred S., Sprinz, Helmuth and Nelson, Robert S.:  
Adrenal hormone therapy in viral hepatitis.  
*Annals of Int. Med.* 38, 1115-1159 (1953).
16. Feiereis, H.:  
Cortisonbehandlung der schweren Hepatitis.  
*Fortschritte der Medizin* 15, 369-370 (1955).
17. Greenman, Lawrence, Weigand, F.A., Mateer, F.M. and Danowski, T.S.:  
Cortisone therapy of initial attacks of rheumatic carditis.  
II. Laboratory findings.
18. Heilmeyer, L., Schmid, Fr., Kühn, H.A.:  
Erfahrungen mit der Cortisonbehandlung bei Virushepatitis.  
*Deutsche Med. Wschr.* 80/26, 992-999 (1955).
19. Holmes, Joseph H. and Percefull, S.C.:  
Liver function studies during cortisone therapy.  
*Ann. Int. Med.* 35, 608-614 (1951).

20. Huber, Tyron, E., Wiley, Andrew T.:  
Cortisone in the treatment of infectious hepatitis.  
Ann. Int. Med. 42, 1011-1025 (1955).
21. Ingle, Dwight J.:  
The biologic properties of cortisone:  
a review.  
J. Clin. Endocrin. 10, 1312-1354 (1950).
22. Johnson, Elmer C., Bennet, Hugh D.:  
ACTH in the treatment of infectious hepatitis.  
Gastroenterology 28, 265-273 (1955).
23. Kalk, H.:  
Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Behandlung der  
chronischen Leberparenchymschäden besonders der  
Lebercirrhose.  
Therapiewoche 4, 78-86 (1953/54).
24. Kalk, H. und Wildhirt, E.:  
Die Therapie der akuten Leberdystrophie.  
Therapiewoche 5, 111-115 (1954).
25. Keidan, McCarthy, Haworth, Young, Wolfren und Cohn:  
Agammaglobulinämie.  
Die Medizinische 20, 773-777 (1956).
26. Kirkeby, K., Palmer, H., Römke, D., and Solem, J.H.:  
ACTH-treatment in acute hepatitis.  
Gastroenterologia (Basel) 83, 148-156 (1955).
27. Krückemeyer, K.:  
Tödlicher Ausgang eines Leberschadens nach  
Cortisonbehandlung einer Dermatitis herpetiformis Duhring.  
Dtsch. med. J. 1954, 531-533.
28. Küchmeister, H.:  
Die Behandlung der akuten Hepatitis.  
Therapie d. Gegenwart 91, /1, 9-12 (1952).
29. Kühn, Hans Adolf:  
Die formale Pathogenese der Hepatitis epidemica nach  
Untersuchungen an Leberpunktaten.  
Beitr. pathol. Anat. 109/3, 589-649 (1947).  
Über Pathogenese und Differentialdiagnose des Ikterus.  
Dtsch. med. Wschr. 1954, 1018.

30. Lambert, P.P., Grégoire, Fr., de Heinzelin de Braucourt, C.  
et Royers, R.:  
Hormones cortico-surrénales et réabsorption rénales  
des protéines.  
Ann. d'Endocrin. 15, 957-963 (1954).
31. Layani, F., Bengui, A. et de Mende, S.:  
Etude électrophorique et chimique de protides  
sériques au cours de la polyarthrite chronique  
évolutive e leur modification sous l'influence de la  
corticothérapie.  
Semaine Hôp. 28/80, 3221-3230 (1952).
32. Lörgren, Olle:  
The effect of cortisone- and ACTH-treatment on certain  
carbohydrate metabolites.  
Rev. espan.Reumat. (Sonderband) 297-301 (1952).
33. Müller, Irène:  
Beiträge zur Behandlung der Hepatitis mit ACTH.  
Orv. Hetil. 34-36 u. dtsch. Zus.fass. 36, (1955).
34. Olhagen, Börje:  
Electrophoretic studies on the effects of cortisone and  
ACTH treatment on the plasma proteines.  
Acta med. Scand. (Stockh.), Suppl. 259, 149-157 (1951).
35. Patterson, Paul R., Dingman, Joseph F., Shwachman, Harry  
and Thorn, George W.:  
Choleretic action of cortisone.  
New England J. Med. 251, 502-508 (1954).
36. Rifkin, Harold, Marks, Leon J. et al.:  
Use of Corticotropin and cortisone in acute  
homologous serum hepatitis.  
Arch.Int. Med. 89, 32-40 (1952).
37. Rissel, E.:  
Zur Therapie der Virushepatitiden.  
Wien.Klin. Wschr. 67/5, 88-90 (1955).
38. Rosenberg, J.N., Cleroux, A.P., Raben, M.S., Payne, M.S.  
and Astwood, E.A.:  
Clinical evaluation of corticotropin therapy.  
Arch. Int. Med. 88, 211-234 (1951).

39. Rouques, L.:  
Essais de traitement de l'ictère grave par la cortisone  
et par le glutamate de sodium.  
Presse med. 62/11, 228 (1954).
40. Sborov, Victor M., Giges, Burton, Plough, Irvin C.  
and Mandel, William:  
ACTH-Therapy in acute viral hepatitis.  
J. Labor a. Clin. Med. 43/1, 48-57 (1954).
41. Scalabrino, R. e Tansini, G.:  
Le modificazione del ricambio colesterolico durante  
trattamento con cortisone. Interference con altri  
metabolismi: Acido ascorbico, protidi. -  
Contributo di casistica clinica.  
Reumatismo (Milano) 4, 323-352 (1952).
42. Schmid-Bircher, Maya:  
Histologische Organveränderungen beim Kaninchen durch  
hohe Cortisondosen.  
Beitr. path. Anat. 114, VIII 136-150 (1954).
43. Selye, Hans:  
Das allgemeine Adaptionssyndrom und die  
Adaptionskrankheiten (II).  
Die Medizinische Welt 20/2, 46-48 (1951).
44. Siede, W.:  
Die neuzeitliche Behandlung der schweren Leber-  
insuffizienz und des Leberkoma (Schluß).  
Dtsch. med. Wschr. 80/41, 1494-1497 (1955).
45. Siedek, Hans:  
Der Einfluß von ACTH und Cortison auf den  
Kohlehydratstoffwechsel.  
Wien. klin. Wschr. 65/10, 195-197 (1953).
46. Siegenthaler, W. und Suter, L.:  
Zur Behandlung der Hepatitis epidemica mit  
Cortison.  
Schweiz. med. Wschr. 85/43, 1051-1053 (1955).
47. Solem, Jan H. and Olson, Alf:  
The course of icterus index and prothrombin value during  
corticotropin treatment of acute hepatitis and obstructive  
jaundice. A preliminary report.  
Acta med. Scand. (Stockh.) 146, 281-289 (1953.)

48. Tuchmann-Duplessis, H.:  
Die metabolischen Eigenschaften des ACTH und des Cortisons.  
Wien. klin. Wschr. 67/39, 772-774 (1955).
49. Wildhirt, E.:  
Bemerkungen zur Cortisontherapie der Hepatitis.  
Med. Klinik 50/16, 713-714 (1955).
50. Wildhirt, E.:  
Die moderne Therapie des Leberkomas.  
Materia Medica Nordmark VIII / 5-6, 212-218 (1956).
51. Wisenbaugh, Paul E.:  
Effects of cortisone and ACTH on plasma protein electrophoretic patterns.  
Labor. Invest. 1, 332-344 (1952).
52. Wychgram, Hayo L.:  
Die Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit ACTH.  
Die Medizinische 2/44, 1447-1450 (1950).
53. Zoeckler, Samuel J.:  
Cortisone in portal cirrhosis: a controlled study.  
Gastroenterology 26, 878-886 (1954).
54. Zoeckler, Samuel J. and Hegstrom, George J.:  
Cortisone in decompensated portal cirrhosis: a preliminary report.  
Gastroenterology 24, 30-43 (1953).
55. Cachera, R. et Darnis, F.:  
Effets de la cortisone dans les cirrhoses alcoolique du foie.  
Semaine Méd. 1952, 1085-1095
56. Cauchie, Ch.:  
Cortisone et foie. Observation clinique.  
Acta gastro-enterol. belg. 18, 32-39 (1955).
57. Chapman, Robert A., Kark, Robert M. et al.:  
Observations on Laennec's cirrhosis: the effects of cortisone acetate during low-sodium regimen.  
J. Labor. a. Clin. Med. 40, 744-754 (1952).

58. Giraud, G., Lévy, A. et Latour, H.:  
Stéatoses hépatiques et cortisone.  
Rev. internat. d'Hépatol. 2, 745-748 (1952).
59. Hanger, Franklin M., Eisenmenger, William J.,  
Klatskin, Gerald, Patek jr., Arthur J. and Payne, Mary Ann:  
Hepatitis and cirrhoses of the liver. -  
Transcription of a panel meeting on therapeutics.  
Bull. New York Acad. Med. Ser. 2, 30, 43-65 (1954).
60. Havens jr., W. Paul, Myerson, Ralph M. and Carroll, Irwin N.:  
Effect of ACTH, cortisone and progesterone on  
patients with chronic hepatic disease.  
Metabolism 1, 172-178 (1952).
61. Helm, Standiford:  
Use of cortisone in Laennec's cirrhosis.  
Report of a case with favourable outcome.  
J. Amer. Med. Assoc. 151, 382-384 (1953).
62. Holmes, Joseph H. and Percefull, S.C.:  
Liver function studies during cortisone therapy.  
Ann. Int. Med. 35, 608-614 (1951).
63. Lebon, J. et Gelin, G.:  
La place de l'ACTH et de la cortisone dans le traitement  
des hépatites prolongées et des cirrhoses.  
Ann. Méd. 55, 421-466 (1954).
64. Rodino, E. Dominguez y D. -Adame, E. Dominguez:  
Coma hepatico y ACTH.  
Rev. clin. espan. 50, 53-56 (1953).
65. Roskam, J. et van Cauwenberge, H.:  
Ictère grave et cortisone.  
Acta clin. belg. 8, 517-523 (1953).
66. Scalabrino, R. e Tansini, G.:  
Il trattamento ormonale in alcune epatopatie:  
saggi di terapia cortisonica.  
Giorn. Clin. Med. 35, 1095-1118 (1954).
67. Sklar, Manuel and Young, Irving J.:  
Failure of ACTH and adrenal corticoids to alter the course  
of hepatic coma in advanced portal cirrhosis.  
Amer. J. Med. Science 229, 138-141 (1955).

68. Teichmann W. und Geiger, J.:  
Zur Behandlung des Coma hepaticum.  
Dtsch. Gesundheitswesen 1954, 764-767.
69. Williams, Charles F. and Flink, Edmund Berney:  
Corticotropin therapy of chronic liver  
diseases.  
J. Labor. a. Clin. Med. 39, 888-895 (1952).

Für die freundliche Überlassung der Dissertation und die Hilfe bei der Ausarbeitung des Themas möchte ich mich an dieser Stelle bei Herrn Professor Dr. Dr. Bodechtel und Herrn Privat-Dozent Dr. Ley herzlichst bedanken.

### L e b e n s l a u f .

Am 22. Februar 1931 wurde ich, Friedrich Jakob, als Sohn des Lehrers Friedrich Georg Jakob und seiner Ehefrau Maria in Augsburg geboren.

Nach vier Klassen der Volksschule besuchte ich ab 1941 die Oberrealschulen in Traunstein, Rosenheim und München-Pasing, wo ich 1950 das Abitur bestand.

Im Wintersemester 1950/51 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität München, wo ich im Februar 1954 das Physikum und nach dem Wintersemester 1956/57 das medizinische Staatsexamen ablegte.



